Aus der Hautklinik
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Plewig)

PRAESPEKTIVE STUDIE DER PATIENTEN MIT MALIGNEM MELANOM DER HAUTKLINIK DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF VON 1962 BIS 1972

Histopathologische Untersuchung mit Klassifizierung nach CLARK, Bestimmung des Level nach CLARK und MIHM sowie Bestimmung der Eindringtiefe nach BRESLOW

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Irena Kan

Düsseldorf 1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0063

Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Plewig)

PRAESPEKTIVE STUDIE DER PATIENTEN MIT MALIGNEM MELANOM DER HAUTKLINIK DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF VON 1962 BIS 1972

Histopathologische Untersuchung
mit Klassifizierung nach CLARK,
Bestimmung des Level nach CLARK und MIHM
sowie Bestimmung der Eindringtiefe nach BRESLOW

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Irena Kan

Düsseldorf 1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:
Prof. Dr. H. Brüster

Referent:

gez.:
Prof. Dr. R. Haensch

Correferent:

gez.:
Prof. Dr. H. Frenzel

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. MATERIAL UND METHODIK 3

3. ERGEBNISSE 5

3. 1 HÄUFIGKEIT DER MELANOMTYPEN 5

3. 2. GESCHLECHTSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS .. 5

3. 3. LOKALISATIONSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS 8

3. 4. ALTERSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS 8

3. 5. HÄUFIGKEIT DER MIKROSTADIEN 12

3. 6. BESTIMMUNG DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW ... 14

3. 7. METASTASIERUNG 14

3. 8. DIE VERSCHIEDENEN MELANOMTYPEN 20

3. 8.1. Das oberflächlich spreitende Melanom 20
3. 8.2. Das noduläre Melanom 39
3. 8.3. Das Lentigo maligna-Melanom 53

3. 9. MELANOMTYP UND EINDRINGTIEFE 56

3.10. PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES MELANOMTYPS 58

3.11. PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER EINTEILUNG NACH MIKROSTADIEN UND INVASIONSTIEFE 62

4. D I S K U S S I O N 64

4. 1. VERTEILUNG DER MELANOMTYPEN 65

4. 2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG 66

4. 3. LOKALISATIONSVERTEILUNG 67

4. 4. EINTEILUNG NACH MIKROSTADIEN NACH CLARK UND MIHM 68

4. 5. MESSUNG DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW 71

4. 6. HÄUFIGKEIT DER METASTASIERUNG 74

4. 7. GEGENÜBERSTELLUNG DER MELANOME (AUFGETEILT NACH DER LEVEL-BESTIMMUNG NACH CLARK UND MIHM SOWIE DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW) 75

5. Z U S A M M E N F A S S U N G 78

6. L I T E R A T U R 84

DANKSAGUNG

LEBENSLAUF

Damit die zusammengehörenden Abbildungen sich zum besseren Vergleich im gedruckten Exemplar gegenüberstehen, wurden die Leerseiten 19, 37 und 55 eingefügt.

1. EINLEITUNG

Im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" Freiburg/Br. wurden in den Jahren 1962 bis 1972 von elf deutschen Hautkliniken sämtliche malignen Melanome erfaßt, so auch die der Hautklinik der Universität Düsseldorf.

Die Nachbeobachtungszeit der im Rahmen dieser Untersuchung erfaßten Fälle betrug also mindestens acht Jahre. Da sich zwischenzeitlich einige wesentliche neue Gesichtspunkte hinsichtlich der Bewertung, insbesondere der histologischen Befunde, ergeben haben, wurde das Material jetzt erneut unter folgenden Gesichtspunkten aufgearbeitet:

1. In den Jahren 1967 bis 1969 erfolgte durch CLARK u. Mitarb. (10) eine Unterteilung nach drei verschiedenen Melanomtypen:
   a) Lentigo maligna-Melanom (LMM),
   b) Oberflächlich spreitendes Melanom (= Superficial Spreading Melanoma) (SSM),
   c) Noduläres Melanom (NM).

   Eine weitere Aufteilung in eine vierte Gruppe, die des akrolentiginösen Melanoms (ALM), erfolgte 1977 durch ARRINGTON u. Mitarb.. Diese Fälle sind jedoch in die Untersuchungen dieser Arbeit nicht einbezogen worden.

2. Gleichzeitig wurde von CLARK u. Mitarb. erneut auf die Bedeutung der Invasionstiefe hingewiesen und diese in fünf Mikrostadien (Level) eingeteilt:

   Level I: rein intraepidermale Veränderungen,
   Level II: Einbruch der Melanomzellen in den Papillarkörper,
   Level III: massive Füllung des Papillarkörpers durch Melanomzellen ohne Einbruch in die retikuläre Dermis,
   Level IV: deutlicher Einbruch in die retikuläre Dermis,
   Level V: Eindringen in das subkutane Fettgewebe.

3. 1970 wurde von BRESLOW eine direkte Bestimmung der Invasionstiefe vorgeschlagen. Nach seiner Definition wird die maximale Eindringtiefe des Tumors mit einem Mikrometer gemessen, und zwar vom obersten Rand der Epidermis bis zum tiefsten Punkt der Invasion (4, 8). Entsprechend dem klinischen Verlauf der Krankheit teilte BRESLOW die Melanome in drei verschiedene Gruppen auf:

   a) Invasionstiefe weniger als 0.76 mm,
   b) Invasionstiefe zwischen 0.76 mm und 1.50 mm,
   c) Invasionstiefe über 1.50 mm.

Sowohl das therapeutische Vorgehen als auch die weitere Prognose für den Patienten hängen entscheidend von diesen neuen Aspekten ab.

2. MATERIAL UND METHODIK

Die Patienten, über die im Rahmen dieser Arbeit berichtet wird, wurden zwischen 1962 und 1972 an der Hautklinik der Universität Düsseldorf beobachtet.

Zur feingeweblichen Beurteilung lagen in Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete sowie mit Haematoxylin-Eosin gefärbte Schnittpräparate vor. Die histologischen Schnitte wurden entsprechend der Melanom-Einteilung nach CLARK - unter Berücksichtigung der Invasionstiefe des Tumors (Mikrostadien I bis V) - beurteilt bzw. reklassifiziert. Gleichzeitig erfolgte die Registrierung des Melanomtyps und die Messung des jeweiligen maximal erfaßten Tumordurchmessers am Schnittpräparat. Bei jedem der in diese Studie aufgenommenen Präparate wurde die maximale Invasionstiefe nach der Methode von BRESLOW bestimmt sowie eine entsprechende Klassifizierung nach der Einteilung der Melanomtypen nach CLARK und schließlich die Einteilung in Mikrostadien nach CLARK und MIHM durchgeführt.

Die histologische Auswertung der Präparate erfolgte in Zusammenarbeit und nach Rücksprache mit Prof. Dr. med. R. HAENSCH.

Bei der Erstuntersuchung des Patienten wurde sowohl der klinische Befund mit dem Übersichtsphoto des Primärherdes, der schematischen Zeichnung und den anamnestischen Angaben als auch der Verlauf der Erkrankung mit

den Untersuchungen während der Nachbeobachtungszeit in den speziell angefertigten Krankengeschichten festgehalten. Dadurch konnte der klinische Hintergrund der einzelnen Patienten mit Hilfe der Daten aus dem Melanom-Register der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom", Freiburg/Br., erarbeitet werden.

Von den 228 vorliegenden Präparaten waren 10 dem akrolentiginösen Melanom (ALM) zuzordnen. In 12 Fällen lagen auswertbare Präparate nicht mehr vor, so daß diese Fälle bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

3. ERGEBNISSE

3. 1. HÄUFIGKEIT DER MELANOMTYPEN

Von den 206 im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Präparaten wurden 115 (= 55.8 %) Fälle dem oberflächlich spreitenden Melanom, 86 (= 41,7 %) dem nodulären Melanom und nur 5 (= 2.5 %) dem Lentigo maligna-Melanom zugeordnet (Abb. 1, S. 6).

3. 2. GESCHLECHTSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Frauen waren im allgemeinen häufiger betroffen als Männer (Abb. 2, S. 7). Unter den 206 Patienten befanden sich 143 Frauen und 63 Männer. Somit betrug das Verhältnis weiblich : männlich im Düsseldorfer Patientenkollektiv 2.27 : 1.

Die Geschlechtsverteilung bei den einzelnen Melanomtypen ergab für das NM ein Verhältnis von weiblich : männlich von 1.96 : 1, für das SSM von 2.48 : 1 und für das LMM von 4 : 1.

Das SSM stand bei den Frauen an erster Stelle (= 57.0 %), gefolgt vom NM (= 39.9 %). Bei den Männern waren SSM und NM annähernd in der gleichen Häufigkeit anzutreffen (52.4 % bzw. 46.0 %). Das LMM war sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die am seltensten vorkommende Form des malignen Melanoms.

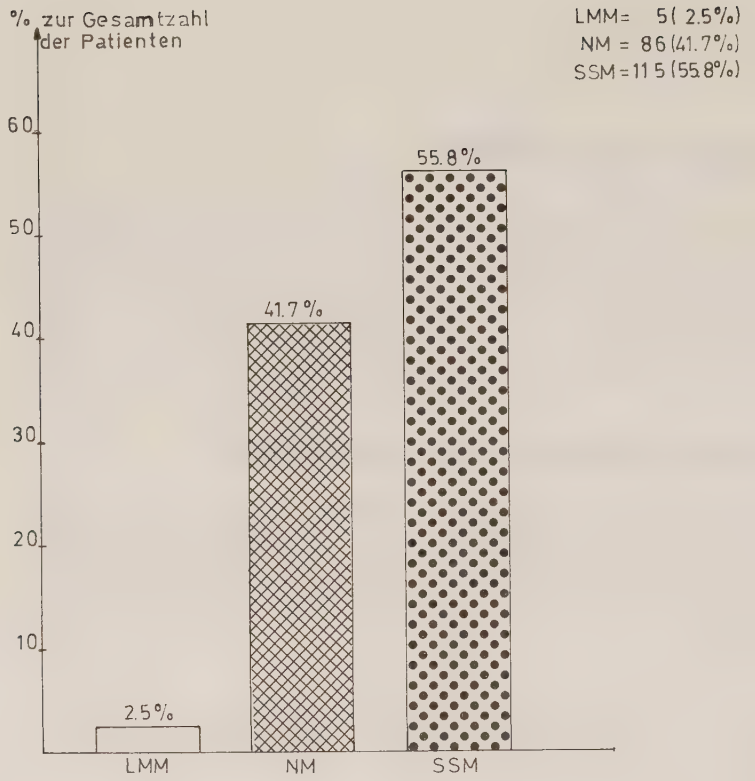


Abb. 1:
Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Melanomtypen.
Bei den ausgewerten Präparaten lag in 55.8 % der Fälle das oberflächlich spreitende Melanom vor. Bei 41.7 % der Präparate war das noduläre Melanom zu finden. Der Anteil der Lentigo maligna-Melanome betrug 2.5 % der untersuchten Patienten.

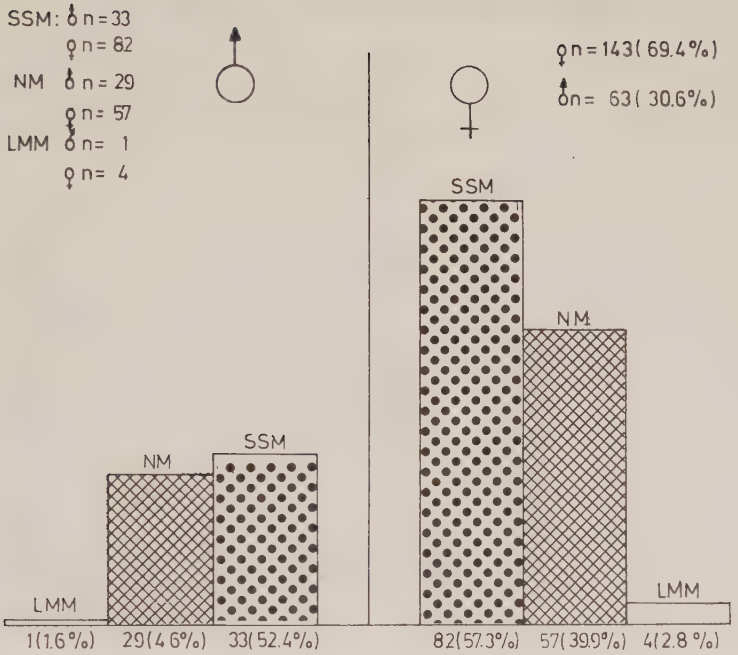


Abb. 2:
Geschlechtsverteilung des malignen Melanoms.
Die Abbildung zeigt die Verteilung der verschiedenen Melanomtypen bei beiden Geschlechtern.
Bei den Frauen überwog bei weitem das SSM mit 57.3 %, danach folgte das NM mit 39.9 % und schließlich das LMM.
Bei den Männern waren SSM und NM annähernd gleich verteilt (52.4 % bzw. 46.0 %). Das LMM wurde bei den Männern nur selten beobachtet.

3. 3. LOKALISATIONSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Es ist auffallend, daß bei den Frauen - unabhängig vom Melanomtyp - vorwiegend die unteren Extremitäten, besonders aber der Unterschenkelbereich, betroffen waren (bei 45.5 % aller Frauen) (s. Tab. 1, S. 9).

Bei den Männern trat das Melanom besonders in der Rumpfregion auf (bei 42.9 % aller Männer). An den oberen Extremitäten entstand das maligne Melanom bei Männern relativ häufiger als bei Frauen, obwohl sich hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens kein wesentlicher Unterschied fand. Im Kopf- bzw. Halsbereich entstanden Melanome relativ häufiger bei den Männern als bei den Frauen.

Das Lentigo maligna-Melanom war bei den hier untersuchten 5 Patienten auf die Kopf- und Halsregion beschränkt. Nach Meinung von CLARK, McGOVERN und anderen Autoren kann das LMM auch an anderen, besonders an lichtexponierten Stellen auftreten, wie zum Beispiel an Unterarmen und Handrücken (10, 12, 31, 33).

3. 4. ALTERSVERTEILUNG DES MALIGNEN MELANOMS

Das maligne Melanom folgt nicht der nach rechts gerichteten Schleife von Alterskrankheiten, sondern tritt vorwiegend im 4. bis 5. Lebensjahrzehnt auf. Das Alter war bei den weiblichen und männlichen Patienten annähernd gleich (Abb. 3 a, S. 10).

Lokalisation	Anzahl ♀	%	Anzahl ♂	%	% zur Gesamtzahl n
Kopf und Hals	16	11.2	13	20.6	14.1
Rumpf	26	18.2	27	42.9	25.7
Obere Extremität	34	23.8	16	25.4	24.3
Untere Extremität	65	45.4	7	11.1	35.0
Genitalien	2	1.4	-	-	0.9
Gesamtzahl	**143**	**100.0**	**63**	**100.00**	**100.0**

Tab. 1:

Lokalisationsverteilung des malignen Melanoms.
Unabhängig vom Melanomtyp zeigte die Lokalisationsverteilung des malignen Melanoms bei Frauen und Männern wesentliche Unterschiede.
Bei den Frauen war die untere Extremität die prädisponierende Stelle für das Auftreten des Melanoms mit 45.4 %), während bei den Männern der Rumpf besonders betroffen war (= 42.9 %). Melanome im Kopf- und Halsbereich traten bei den Männern häufiger als bei den Frauen auf. Die obere Extremität war bei Frauen und Männern fast in gleichem Maße betroffen.

n = 206

♀ = 143 (= 69.4 %)

♂ = 63 (= 30.6 %)

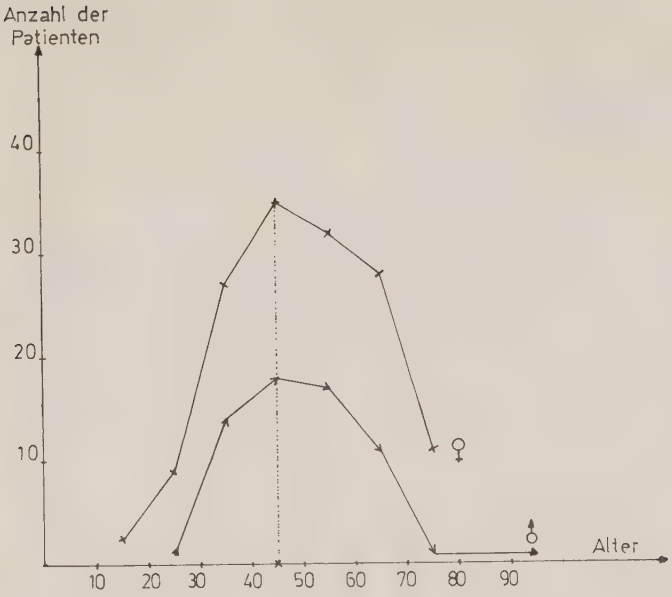


Abb. 3 a:
Altersverteilung des malignen Melanoms bezogen auf das männliche und weibliche Geschlecht.
Hinsichtlich des Auftretens von Melanomen bei Frauen und Männern bestand kein Unterschied.
Der Altersgipfel lag bei beiden Geschlechtern zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.

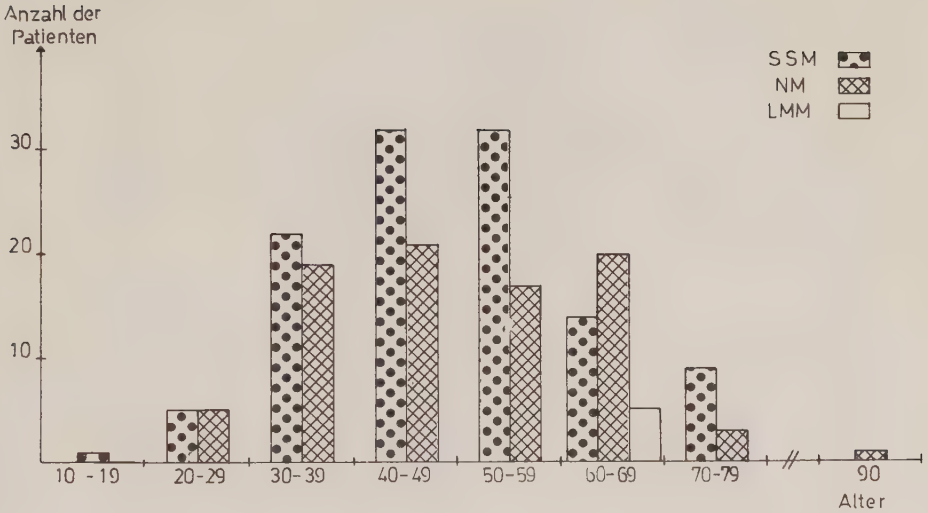


Abb. 3 b:
Altersverteilung des malignen Melanoms bezogen auf die verschiedenen Melanomtypen.
Beim oberflächlich spreitenden Melanom nahm die Häufigkeit des Auftretens dieses Melanomtyps ab dem 30. Lebensjahr zu und erreichte einen Gipfel um das 50. Lebensjahr. Das noduläre Melanom trat ab dem 30. Lebensjahr gehäuft auf, während das Lentigo maligna-Melanom nur im höheren Lebensalter beobachtet werden konnte.

Die Altersverteilung bei den verschiedenen Melanomtypen (Abb. 3 b, S. 11) zeigt, daß das oberflächlich spreitende Melanom vom 30. Lebensjahr an langsam zunahm und zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr besonders häufig auftrat. Das noduläre Melanom trat erst im Erwachsenenalter auf, ohne jedoch einen deutlichen Altersgipfel zu bilden.

Das Lentigo maligna-Melanom, das sich aus der Lentigo maligna - früher als Melanosis circumscripta praeblastomatosa HUTCHINSON-DUBREUILH bezeichnet - entwickelt, fand sich erst im fortgeschrittenen Alter (6. bis 8. Lebensjahrzehnt).

HORNSTEIN (in 54) meint zu der Entwicklung des Lentigo maligna-Melanoms aus der Lentigo maligna, daß der Morbus HUTCHINSON-DUBREUILH zwar obligat praemaligne ist, seine Potenz zu invasiver Malignität im Hinblick auf das meist höhere Lebensalter der Betroffenen aber nur bedingt realisiert wird.

3. 5. HÄUFIGKEIT DER MIKROSTADIEN

Entsprechend der Level-Einteilung nach CLARK und MIHM zeigten 19 Präparate (= 9.3 %) das Mikrostadium II, 78 Präparate (= 38.0 %) wiesen das Mikrostadium III auf. Bei 90 Präparaten (= 43.9 %) lag das Mikrostadium IV vor und in 18 Fällen (= 8.8 %) das Mikrostadium V (Abb. 4, S. 13).

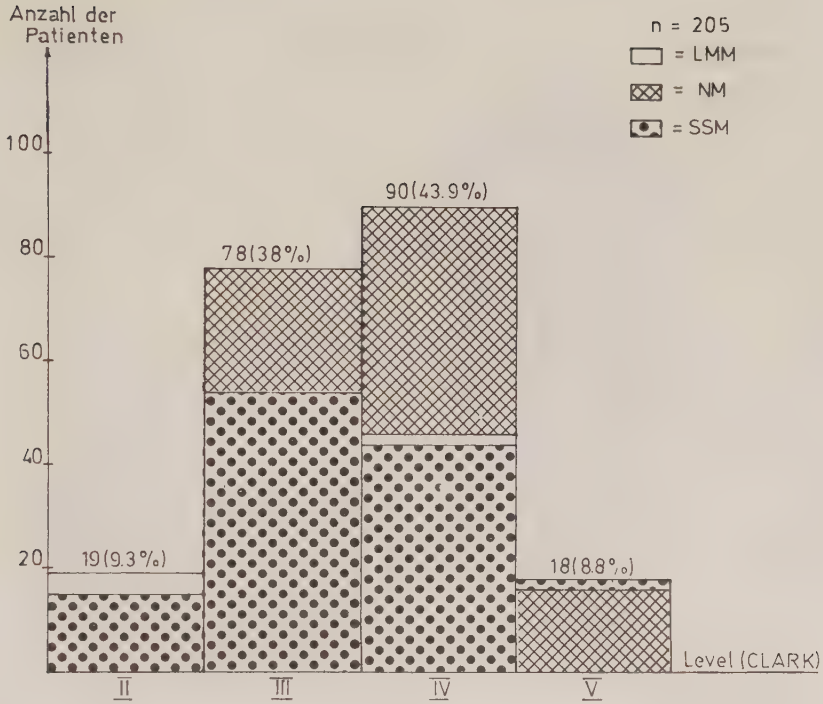


Abb. 4:
Einteilung der Melanome nach Mikrostadien (CLARK und MIHM).
19 Präparate (= 9.3 %) zeigten das Mikrostadium II,
78 Präparate (= 38.0 %) zeigten das Mikrostadium III,
90 Präparate (= 43.9 %) zeigten das Mikrostadium IV,
18 Präparate (= 8.8 %) zeigten das Mikrostadium V.

3. 6. BESTIMMUNG DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW

Abb. 5 (S. 15) zeigt, daß bei 47 Patienten (22.9 %) die maximale Tumordicke weniger als 0.76 mm betrug; bei 41 Patienten (20.0 %) wurde eine Tumordicke zwischen 0.76 mm und 1.50 mm gemessen. Bei der Mehrzahl der Patienten fand sich jedoch die maximale Eindringtiefe von mehr als 1.50 mm (117 Patienten (= 57.1 %).

Dabei zeigte das oberflächlich spreitende Melanom vorwiegend die Mikrostadien III und IV; die Eindringtiefe variierte sehr stark, und zwar von weniger als 0.76 mm bis über 1.50 mm. Die nodulären Melanome waren überwiegend bereits dem Mikrostadium IV zuzuordnen, die Invasionstiefe betrug hier meist mehr als 1.50 mm. Fast alle Lentigo maligna-Melanome zeigten das Mikrostadium II und wiesen ausnahmslos eine Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm auf.

3. 7. METASTASIERUNG

Bei 50 (= 24.0 %) der insgesamt 206 untersuchten Patienten traten innerhalb der 11jährigen Nachbeobachtungszeit Metastasen auf. Es ist eine Besonderheit des malignen Melanoms, daß eine Metastasierung auch erst nach einem sehr langen erscheinungsfreien Intervall einsetzen kann, so daß hier die 5-Jahres-Überlebenszeit kein entscheidendes Kriterium für eine vollständige Heilung darstellt.

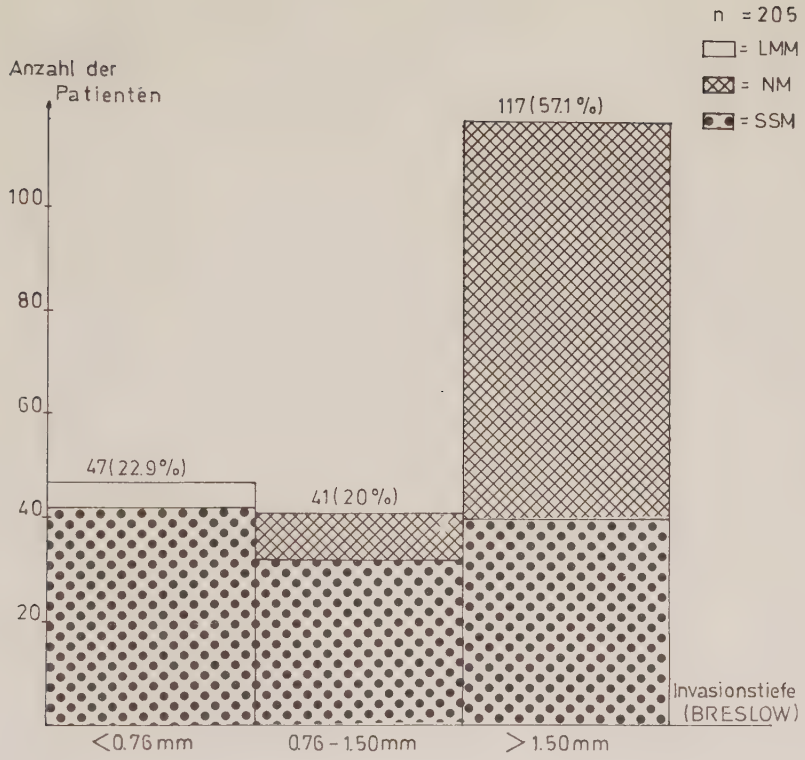


Abb. 5:
Einteilung der Melanome nach der Eindringtiefe (BRESLOW).
Bei 47 Präparaten (= 22.9 %) fand sich eine Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm,
bei 41 Präparaten (= 20.0 %) fand sich eine Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm und
bei 117 Präparaten (= 57.1 %) fand sich eine Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm.

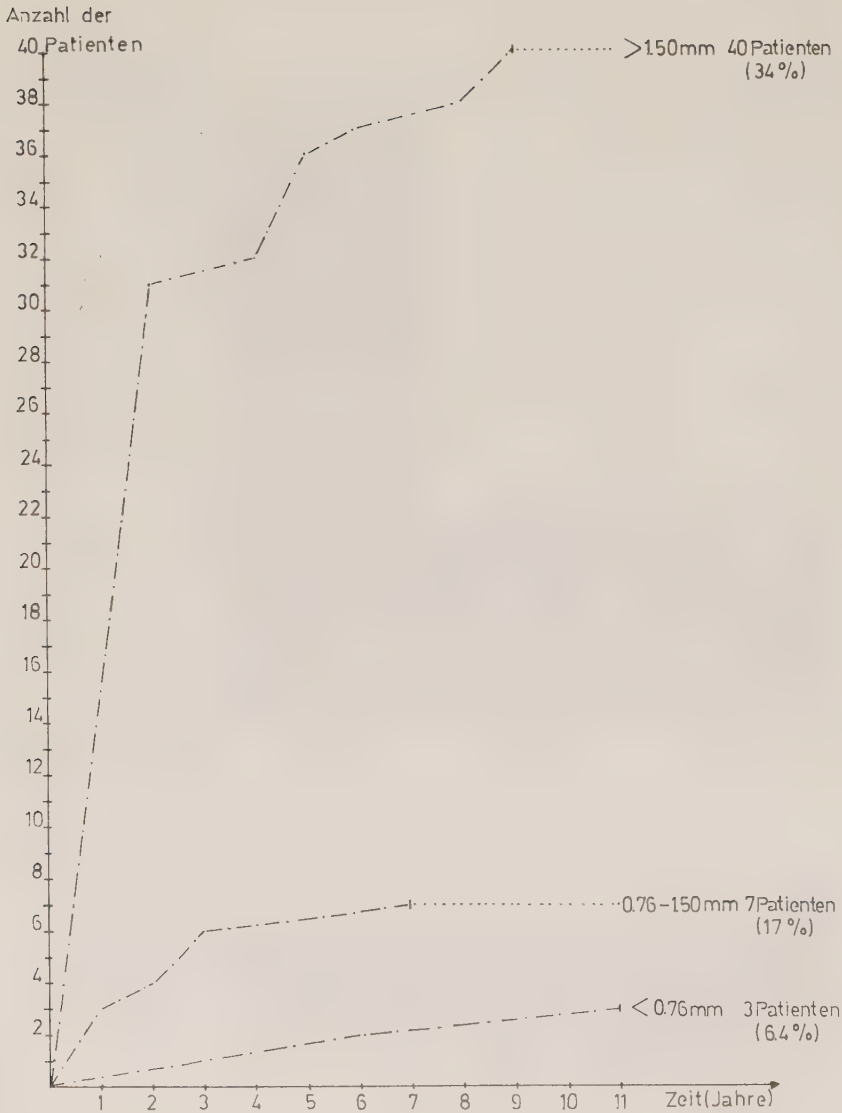


Abb. 6 a:
Metastasierungskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe:
< 0.76 mm: bei 3 (= 6.4 %) von 47 Patienten innerhalb von 11 Jahren,
0.76-1.50 mm: bei 7 (= 17.0 %) von 41 Patienten innerhalb von 7 Jahren,
>1.50 mm: bei 40 (= 34.0 %) von 117 Patienten innerhalb von 9 Jahren.

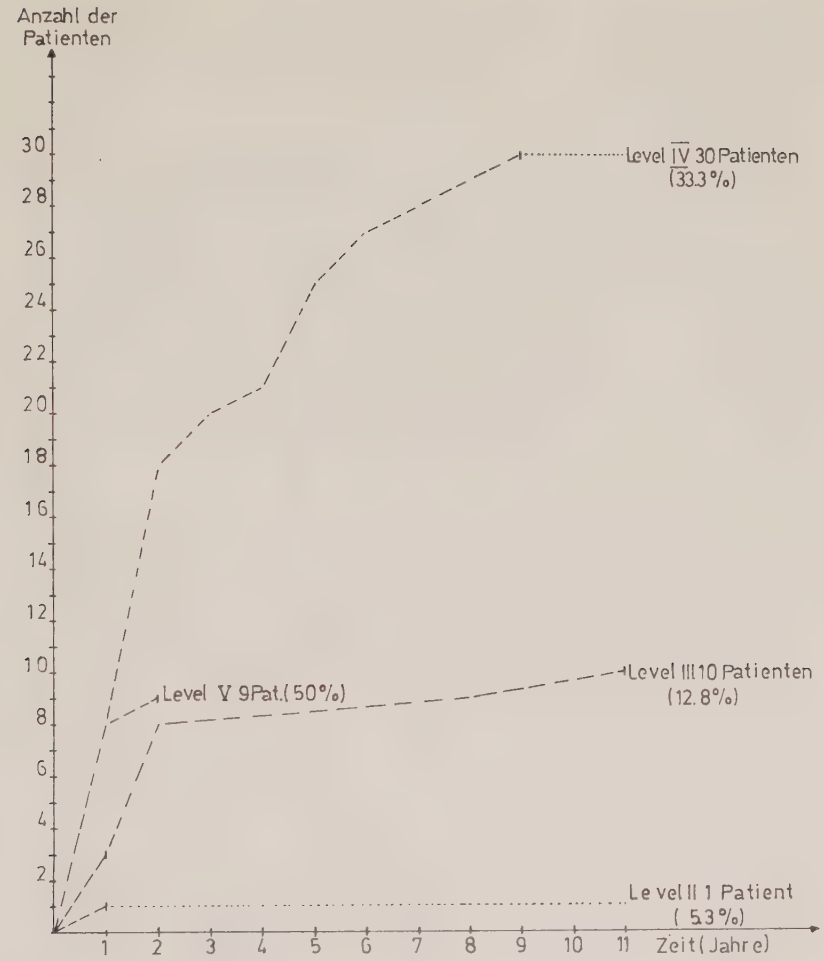


Abb. 6 b:
Metastasierungskurve bezogen auf die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM.
Eine Metastasierung trat bei 50 (= 24.0 %) der insgesamt 206 Patienten auf.

Level II: bei 1 (= 5.3 %) von 19 Patienten innerhalb von 1 Jahr,
Level III: bei 10 (= 12.8 %) von 78 Patienten innerhalb von 11 Jahren,
Level IV: bei 30 (= 33.3 %) von 90 Patienten innerhalb von 9 Jahren und
Level V: bei 9 (= 50.0 %) von 18 Patienten innerhalb von 2 Jahren.

Die Abbildungen 6 a und b (S. 16 und S. 17) zeigen, daß sich die Neigung zur Metastasierung mit größerer Tiefenausdehnung steigert.

Sie war am geringsten bei einer Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm, bei der nur bei 3 von 47 Patienten (= 6.4 %) eine Metastasierung auftrat. Bei der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm traten bei 7 von 41 Patienten (= 16.7 %) innerhalb der ersten sieben Jahre Metastasen auf. Bei der Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm stieg die Metastasierungsrate im Vergleich zu den ersten beiden Gruppen sehr stark an. Bei 40 von 117 Patienten (= 34.5 %) trat eine Metastasierung innerhalb der ersten neun Jahre ein (Abb. 6 a, S. 16).

Bei der Einteilung in Mikrostadien nach CLARK und MIHM war die Metastasierungsrate bei Level II niedrig, denn nur bei einem von 19 Patienten (= 5.3 %) traten innerhalb eines Jahres Metastasen auf. In der Gruppe der Patienten mit Melanomen Level III konnte eine Metastasierung innerhalb der Nachbeobachtungszeit von elf Jahren bei 10 von 78 Patienten (= 12.8 %) beobachtet werden. Tumoren Level IV wiesen eine Metastasierungsrate von 33.3 % auf, wobei bei 30 von 90 Patienten eine Metastasierung innerhalb von neun Jahren der Nachbeobachtungszeit erfolgte. Das Risiko einer Metastasierung war am größten bei den Melanomen im Mikrostadium V, bei denen eine Metastasierung in 50.0 % der Fälle (bei 9 der 18 Patienten) bereits innerhalb der ersten zwei Nachbeobachtungsjahre eintrat (Abb. 6 b, S. 17).

3. 8. DIE VERSCHIEDENEN MELANOMTYPEN

3. 8.1. Das oberflächlich spreitende Melanom (SSM)

Das oberflächlich spreitende Melanom (SSM) war der am häufigsten auftretende Melanomtyp. Von den 206 hier untersuchten Fällen waren 55.8 % (115 Präparate) als SSM zu klassifizieren, wobei eine Geschlechtsverteilung im Verhältnis 2.48 : 1 (82 Frauen : 33 Männer) feszustellen war.

Die jüngste Patientin war 19, die älteste 76 Jahre alt. Das bevorzugte Alter für das Auftreten der Erkrankung lag zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (Abb. 7, S. 21).

Bei Frauen war in 51.2 % der Fälle die untere Extremität betroffen, wobei in 31.7 % diese Melanomform am Unterschenkel entstand (Tab. 2 a, S. 22). An der oberen Extremität trat das SSM in 25.6 % der Fälle auf, wobei vorwiegend der Oberarmbereich betroffen war (19.5 %). Am Rumpf trat dieser Melanomtyp häufiger (= 14.6 %) als im Kopf- und Halsbereich (= 7.3 %) auf.

Bei 16 von 33 Männern (= 48.5 %) trat das SSM bevorzugt am Rumpf auf (Tab. 2 b, S. 23). An der unteren Extremität trat das oberflächlich spreitende Melanom sehr selten, nämlich nur in 9.1 % der Fälle, auf. Dagegen fand sich diese Melanomart häufiger an der oberen Extremität (= 27.3 %), und besonders häufig war es am Oberarm lokalisiert (=18.2 %). Im Kopf- und Halsbereich konnte das SSM bei Männern relativ häufiger als bei Frauen, das heißt in 15.1 %, beobachtet werden.

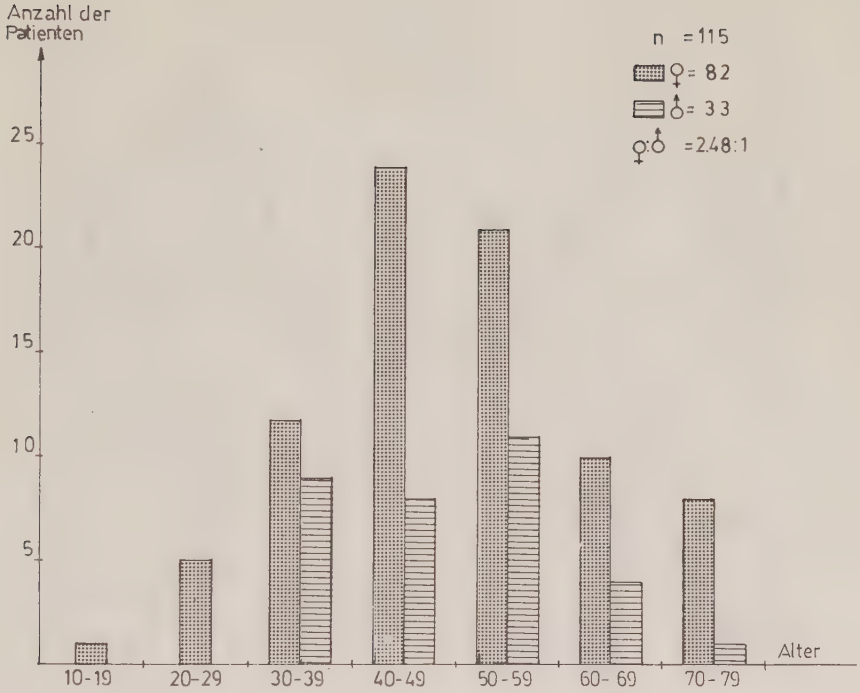
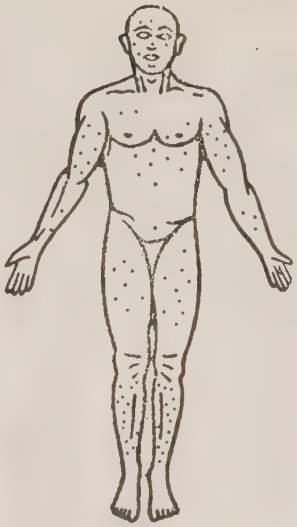


Abb. 7:
Altersverteilung beim oberflächlich spreitenden Melanom.
Die Erkrankung kann zwar in jedem Lebensalter auftreten, jedoch zeigte sich ein besondere Häufigkeit des Auftretens im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, wobei ein Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Patienten nicht bestand.

Lokalisation	An-zahl	%	% zur Gesamt-zahl n
Kopf/Hals	6	7.3	5.2
Rumpf	12	14.6	10.4
Obere Extremität	21	25.6	18.3
Oberarm	16	19.5	13.9
Untere Extremität	42	51.2	36.5
Unter-schenkel	26	31.7	22.7
Genitalien	1	1.2	0.9
Insgesamt	**82**	**100.0**	**71.3**

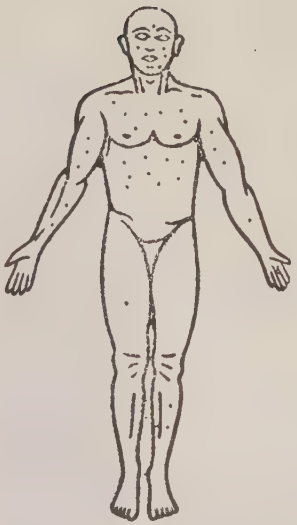


Tab. 2 a:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Lokalisationsverteilung bei Frauen.
Am häufigsten (= 51.2 %) war das SSM an der unteren Extremität lokalisiert. Dabei entstand das Melanom am Unterschenkel häufiger (= 26 Fälle) als am Oberschenkel (= 16 Fälle). Bei 25.6 % der Patientinnen trat das SSM an der oberen Extremität auf, und hier am Oberarm häufiger als am Unterarm. Bei 14.6 % der Frauen war das SSM am Rumpf und bei 7.3 % im Kopf- und Halsbereich lokalisiert.

n = 115

♀ = 82 (= 71.3 %)

Lokalisation	An-zahl	%	% zur Gesamt-zahl n
Kopf/Hals	5	15.1	4.4
Rumpf	16	48.5	13.9
Obere Extremität	9	27.3	7.8
Oberarm	6	18.2	5.2
Untere Extremität	3	9.1	2.6
Unter-schenkel	2	6.1	1.7
Insgesamt	**33**	**100.0**	**28.7**



Tab. 2 b:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Lokalisationsverteilung bei Männern.
Beim männlichen Geschlecht war das SSM am häufigsten am Rumpf (= 48.5 %) lokalisiert. An der oberen Extremität trat es häufiger (= 27.3 %) als an der unteren (= 9.1 %) auf, wobei sich das Melanom am Oberarm in 6 und am Unterarm nur in 3 Fällen fand. Bei 15.1 % der Männer trat das SSM im Kopf- bzw. Halsbereich auf.

n = 115

♂ = 33 (= 28.7 %)

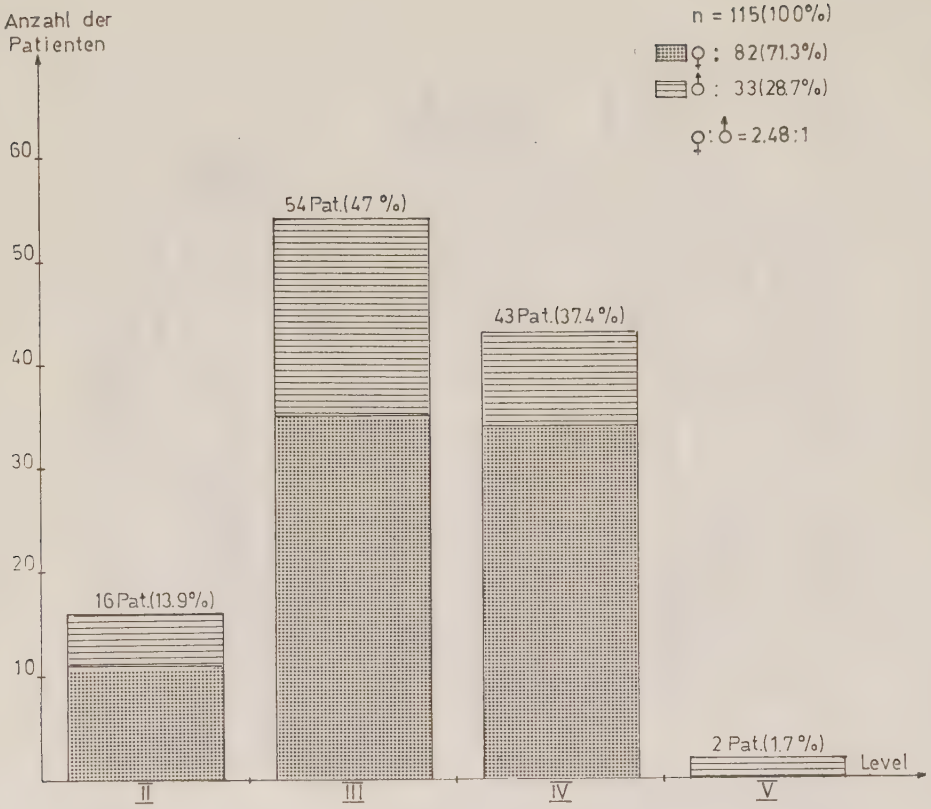


Abb. 8 a:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Einteilung der Melanome nach den Mikrostadien (CLARK und MIHM).
16 Präparate (= 13.9 %) entsprachen dem Level II,
54 Präparate (= 47.0 %) entsprachen dem Level III,
43 Präparate (= 37.4 %) entsprachen dem Level IV,
2 Präparate (= 1.7 %) entsprachen dem Level V.

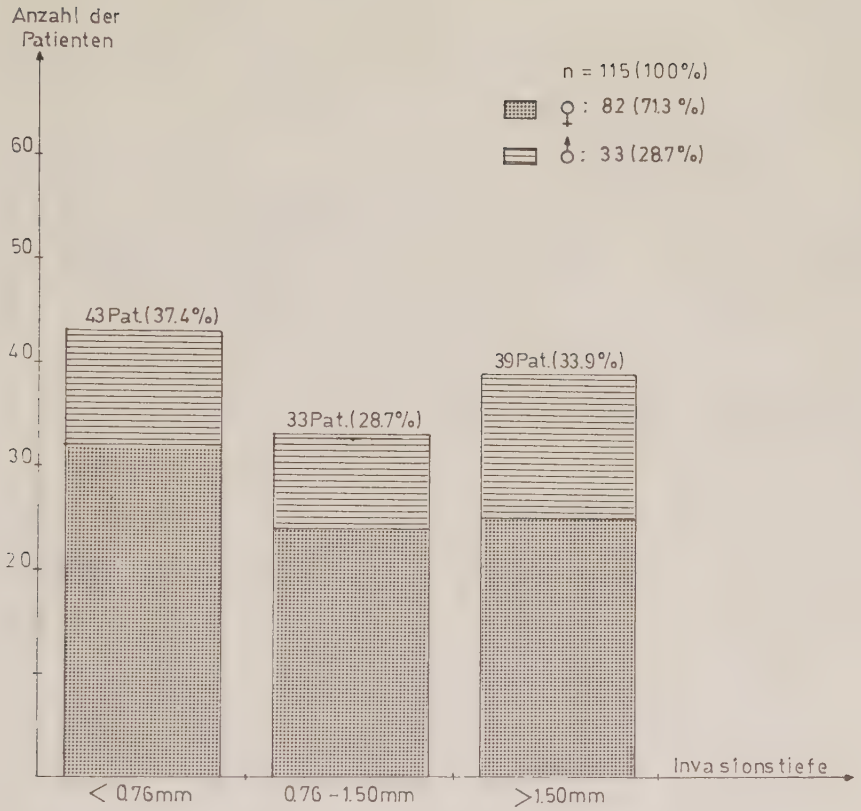


Abb. 8 b:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Einteilung der Melanome nach der Invasionstiefe (BRESLOW).
Invasionstiefe:
< 0.76 mm: bei 43 (= 37.4 %) der Patienten
0.76-1.50 mm: bei 33 (= 28.7 %) der Patienten und
> 1.50 mm: bei 39 (= 33.9 %) der Patienten.

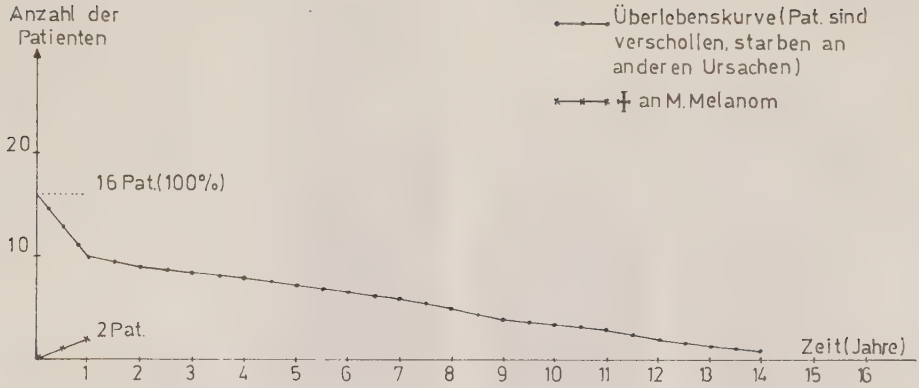


Abb. 9 a:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung nach Mikrostadien entsprechend der Methode von CLARK und MIHM.
Level II: Von 16 Patienten verstarben 2 (= 12.5 %) innerhalb eines Jahres nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.

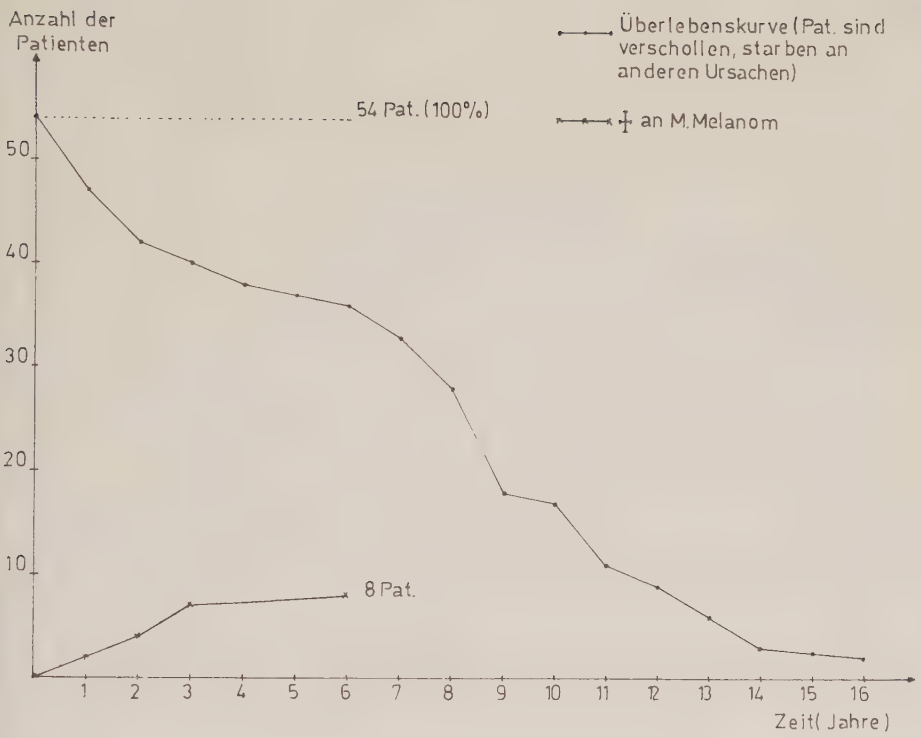


Abb. 9 b:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung nach Mikrostadien entsprechend der Methode von CLARK und MIHM.
Level III: Von 54 Patienten verstarben 8 (= 14.8 %) innerhalb von sechs Jahren nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.

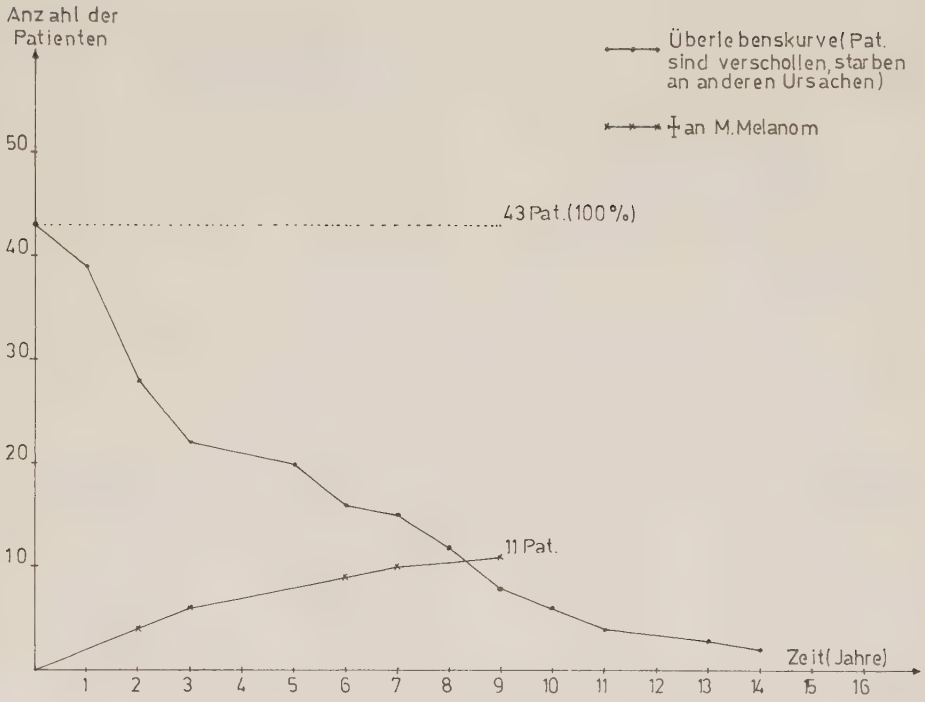


Abb. 9 c:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung nach Mikrostadien entsprechend der Methode von CLARK und MIHM.
Level IV: Von 43 Patienten verstarben 11 (= 25.6 %) innerhalb von neun Jahren nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.

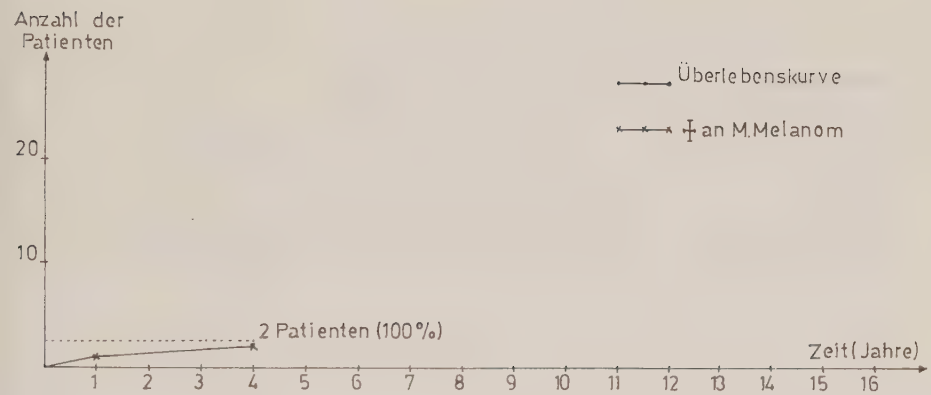


Abb. 9 d:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung nach Mikrostadien entsprechend der Methode von CLARK und MIHM.
Level V: Von 2 Patienten verstarben beide innerhalb von vier Jahren nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.

Entsprechend der Einteilung nach CLARK und MIHM zeigte sich folgendes Bild:

16 Melanome (= 13.9 %) waren dem Mikrostadium II, 54 (= 47.0 %) dem Mikrostadium III, 43 (= 37.4 %) dem Mikrostadium IV und 2 (= 1.7 %) dem Mikrostadium V zuzuordnen (Abb. 8 a, S. 24).

Bei der Messung der maximalen vertikalen Tiefenausdehnung nach BRESLOW ergaben sich folgende Befunde:

Bei 43 Patienten (= 37.4 %) betrug die Invasionstiefe weniger als 0.76 mm. Bei 33 (= 28.7 %) wurde eine Eindringtiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm gemessen und bei 39 Patienten (= 33.9 %) war das Melanom tiefer als 1.50 mm vorgedrungen (Abb. 8 b, S. 25).

Aus der Überlebenskurve beim oberflächlich spreitenden Melanom ergibt sich:

Level II: 2 Patienten (= 12.5 %) von 16 verstarben innerhalb eines Jahres an malignem Melanom,
Level III: 8 Patienten (= 14.8 %) von 54 starben an malignem Melanom in den ersten sechs Jahren nach der Erstbehandlung,
Level IV: 11 Patienten (= 25.6 %) von 43 starben innerhalb von neun Jahren an malignem Melanom,
Level V: 2 Patienten starben innerhalb von vier Jahren nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.
(Abb. 9 a bis d, S. 26 bis 29).

Die Überlebenskurve, die sich auf die Messung der Invasionstiefe nach der Methode von BRESLOW bezieht, ergibt folgende Einteilung (Abb. 10 a bis c, S. 32 bis 34):

1. Bei der ersten Gruppe mit einer Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm starben 5 von 43 Patienten (= 11.6 %) an malignem Melanom innerhalb der ersten sechs Jahre nach der Erstbehandlung.

2. Bei der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm waren es 6 der 33 Patienten (= 18.2 %), die innerhalb von 8.5 Jahren nach der Erstbehandlung an malignem Melanom verstarben.

3. Von den Patienten der dritten Gruppe, bei denen eine Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm festgestellt worden war, verstarben 12 der 39 Patienten (= 30.8 %) innerhalb der ersten 6.5 Jahre nach der Erstbehandlung an malignem Melanom.

Hinsichtlich der Metastasierungsrate, wobei sowohl die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM als auch die Einteilung nach der Invasionstiefe nach BRESLOW berücksichtigt wurde, zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den beiden Methoden.

Level II: bei einem von 16 Patienten (= 6.3 %) trat eine Metastasierung innerhalb eines Jahres auf,

Level III: bei 6 von 54 Patienten (= 11.0 %) entstanden Metastasen innerhalb von 11 Jahren Nachbeobachtungszeit,

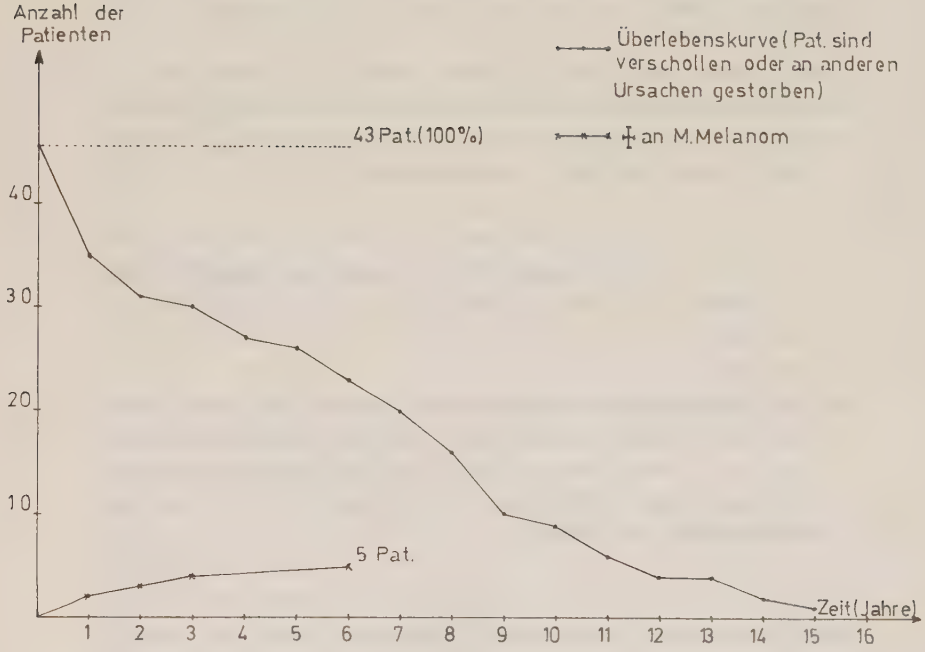


Abb. 10 a:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe von < 0.76 mm:
von 43 Patienten starben 5 (= 11.6 %) innerhalb von sechs Jahren nach der Erstbehandlung.

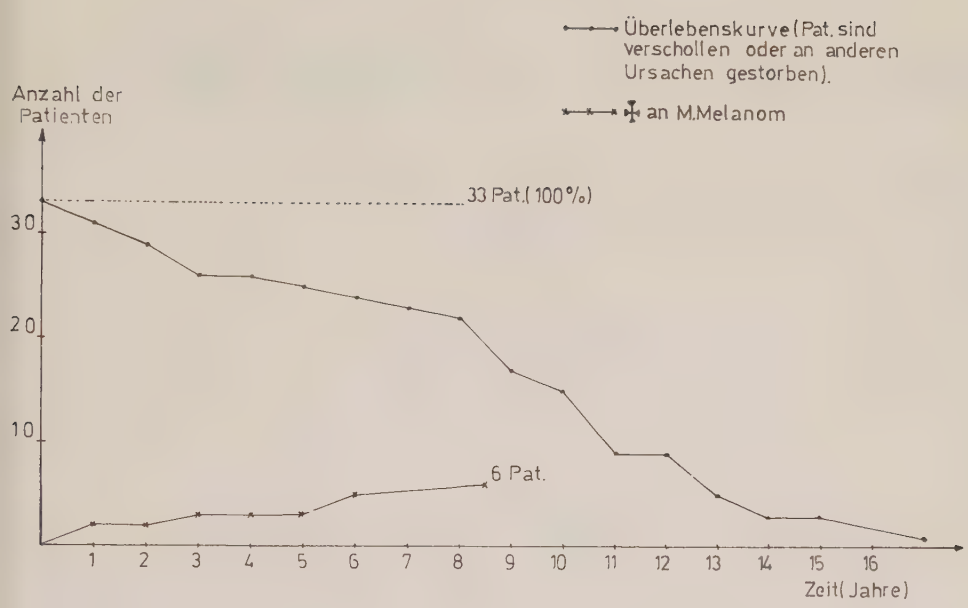


Abb. 10 b:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe von 0.76-1.50 mm:
von 33 Patienten starben 6 (= 18.2 %) innerhalb von 8.5 Jahren nach der Erstbehandlung.

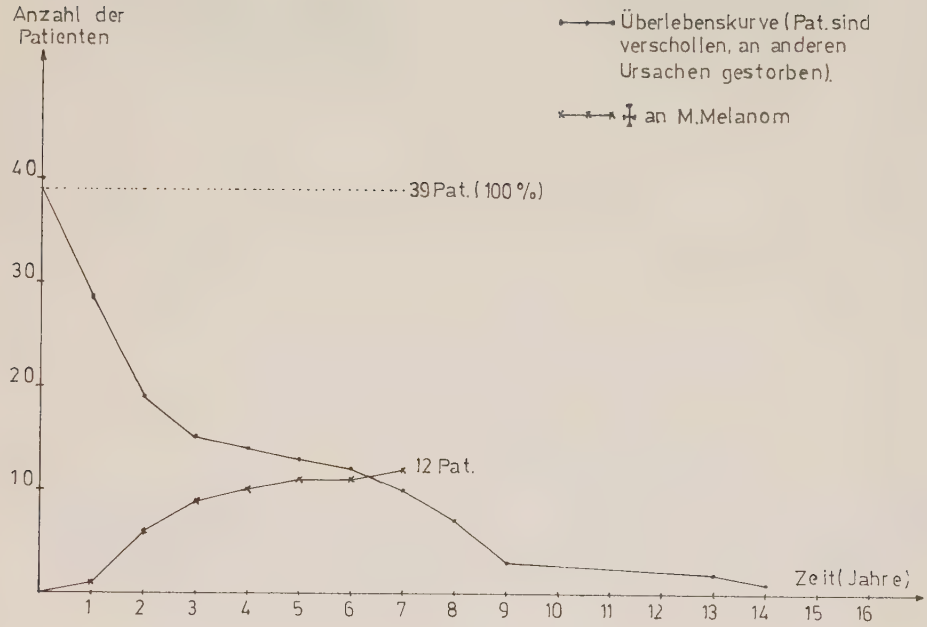


Abb. 10 c:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe von > 1.50 mm:
von 39 Patienten starben 12 (= 30.8 %) innerhalb von 6.5 Jahren nach der Erstbehandlung.

Level IV: bei 13 von 43 Patienten (= 30.2 %) traten die Metastasen innerhalb der ersten neun Jahre nach der Erstbehandlung auf.

Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm:
bei 3 von 43 Patienten (= 7.0 %) trat eine Metastasierung innerhalb von elf Jahren auf,

Invasionstiefe zwischen 0.76 mm und 1.50 mm:
bei 5 von 33 Patienten (= 15.2 %) traten Metastasen in den ersten sieben Jahren auf,

Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm:
bei 12 von 39 Patienten (= 30.8 %) kam es zu einer Metastasierung innerhalb der neun Jahre nach der Erstbehandlung.
(Abb. 11, S. 36).

Im Durchschnitt betrug das erscheinungsfreie Intervall bis zur Metastasierung 43 Monate (ca. 3.5 Jahre). Die Metastasierungsrate war besonders hoch in den ersten zwei Jahren, jedoch auch nach einem erscheinungsfreien Intervall von mehr als fünf Jahren traten Metastasen auf.

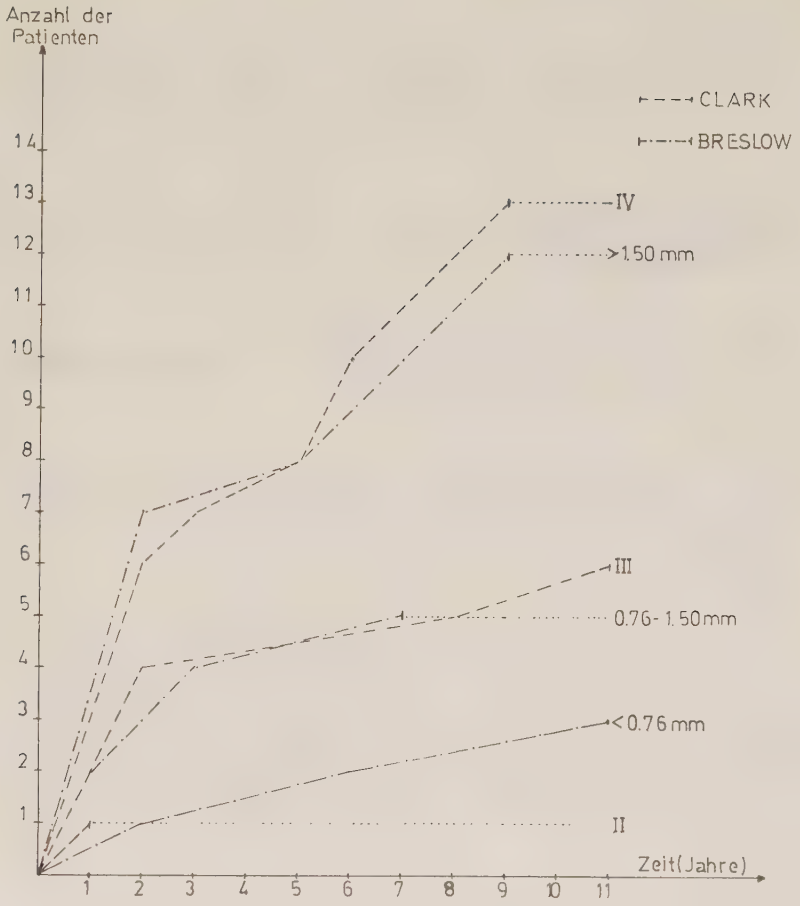


Abb. 11:
Oberflächlich spreitendes Melanom.
Metastasierungskurve bezogen auf die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM sowie die Einteilung der Invasionstiefe nach BRESLOW.

Level II: bei 1 von 16 Patienten (= 6.3 %) Metastasen innerhalb von 1 Jahr,
Level III: bei 6 von 54 Patienten (= 11.1 %) Metastasen innerhalb von 11 Jahren,
Level IV: bei 13 von 43 Patienten (= 30.2 %) Metastasen innerhalb von 9 Jahren.

Invasionstiefe:
< 0.76 mm: bei 3 von 43 Patienten (= 7.0 %) Metastasen innerhalb von 11 Jahren,
0.76-1.50 mm: bei 5 von 33 Patienten (= 15.2 %) Metastasen innerhalb von 7 Jahren,
> 1.50 mm: bei 12 von 39 Patienten (= 30.8 %) Metastasen innerhalb von 9 Jahren.

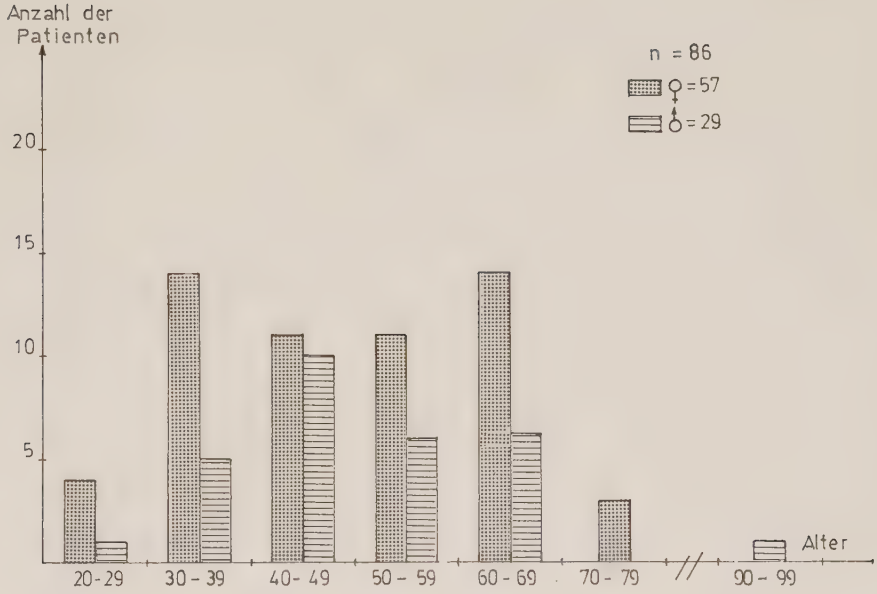


Abb. 12:
Altersverteilung beim nodulären Melanom.
Das noduläre Melanom entstand am häufigsten im mittleren Lebensalter, jedoch war kein bestimmtes Alter vorwiegend betroffen.

3. 8.2. Das noduläre Melanom

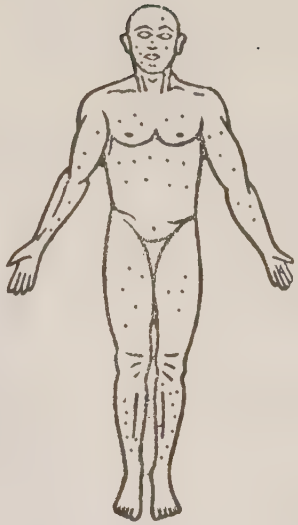
Bei 86 Patienten (= 41.7 %) ist die Diagnose "noduläres Melanom" gestellt worden. Von diesen Patienten waren 57 Frauen (= 66.3 %) und 29 Männer (= 33.7 %). Somit betrug das Verhältnis männlich : weiblich 1.96 : 1.

Die jüngste Patientin war 21, der älteste Patient 90 Jahre alt. Im Vergleich zum oberflächlich spreitenden Melanom zeigte sich im Diagramm (Abb. 12, S. 38) in gewisser Weise zwei Gipfel, wobei nicht nur im 4. und 5. Lebensjahrzehnt, sondern auch schon im 3. Lebensjahrzehnt ein häufigeres Auftreten des nodulären Melanoms zu beobachten war.

Bei 40.4 % der untersuchten Frauen trat das noduläre Melanom an der unteren Extremität auf. In 24.6 % der Fälle war es am Unterschenkel lokalisiert. Der Rumpf war bei 24.6 % der Frauen betroffen, und bei 22.8 % der Frauen entstand der Tumor an der oberen Extremität. Im Kopf- und Halsbereich trat das NM nur in 10.5 % der Fälle auf (Tab. 3 a, S. 40).

Bei den Männern fand sich sowohl beim SSM als auch beim NM die Rumpfregion als häufigste Lokalisation (37.9 % beim NM). Sämtliche an der oberen Extremität auftretenden Melanome waren im Oberarmbereich lokalisiert. Sowohl am Oberarm als auch im Kopf- und Halsbereich fand sich das noduläre Melanom bei den Männern jeweils in 24.1 % der Fälle (Tab. 3 b, S. 41).

Lokalisation	An-zahl	%	% zur Gesamt-zahl n
Kopf/Hals	6	10.5	7.0
Rumpf	14	24.6	16.3
Obere Extremität	13	22.8	15.1
Oberarm	7	12.3	8.1
Untere Extremität	23	40.4	26.7
Unter-schenkel	14	24.6	16.3
Genitalien	1	1.7	1.2
Insgesamt	57	100.0	66.3

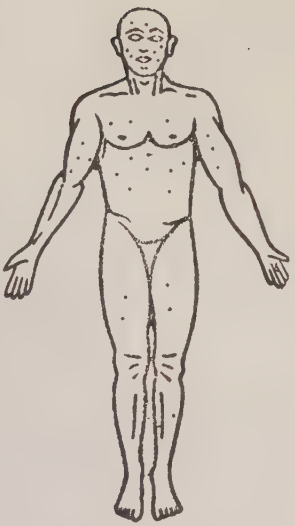


Tab. 3 a:
Noduläres Melanom.
Lokalisationsverteilung bei Frauen.
Am häufigsten lokalisiert war das NM bei Frauen an der unteren Extremität (= 40.4 %), 14 Melanome entstanden am Unterschenkel (= 24.6 %). Etwa gleich häufig traten noduläre Melanome bei den Frauen am Rumpf und an der oberen Extremität auf (= 24.6 % bzw. 22.8 %). Bei 10.5 % der Patientinnen entstand das Melanom im Kopf- und Halsbereich.

n = 86

♀ = 57 (= 66.3 %)

Lokalisation	An-zahl	%	% zur Gesamt-zahl n
Kopf/Hals	7	24.1	8.1
Rumpf	11	37.9	12.8
Obere Extremität	7	24.1	8.1
Oberarm	7	24.1	8.1
Untere Extremität	4	13.8	4.7
Unter-schenkel	1	3.4	1.2
Insgesamt	**29**	**100.0**	**33.7**



Tab. 3 b:
Noduläres Melanom.
Lokalisationsverteilung bei Männern.
Besonders häufig trat das NM bei Männern am Rumpf (= 37.9 %) auf. An der oberen Extremität sowie im Kopf- und Halsbereich entstand das noduläre Melanom in derselben Häufigkeit (= jeweils in 24.1 %). Alle an der oberen Extremität entstandenen Melanome waren am Oberarm lokalisiert. An der unteren Extremität fand sich das noduläre Melanom bei 13.8 % der Patienten.

n = 86
♂ = 29 (= 33.7 %)

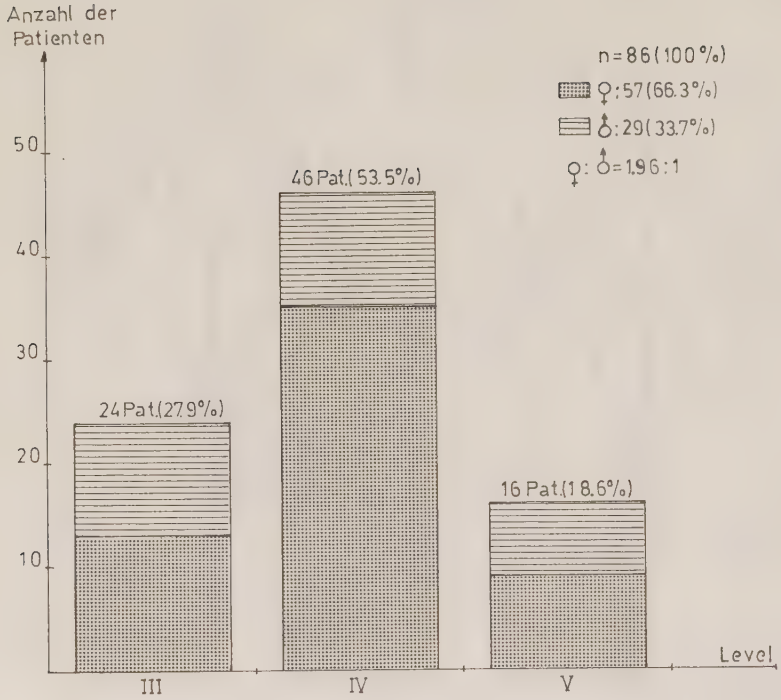


Abb. 13 a:
Noduläres Melanom.
Einteilung der Melanome entsprechend den Mikrostadien nach CLARK und MIHM.
24 Präparate (= 27.9 %) entsprachen dem Level III,
46 Präparate (= 53.5 %) entsprachen dem Level IV,
16 Präparate (= 18.6 %) entsprachen dem Level V.

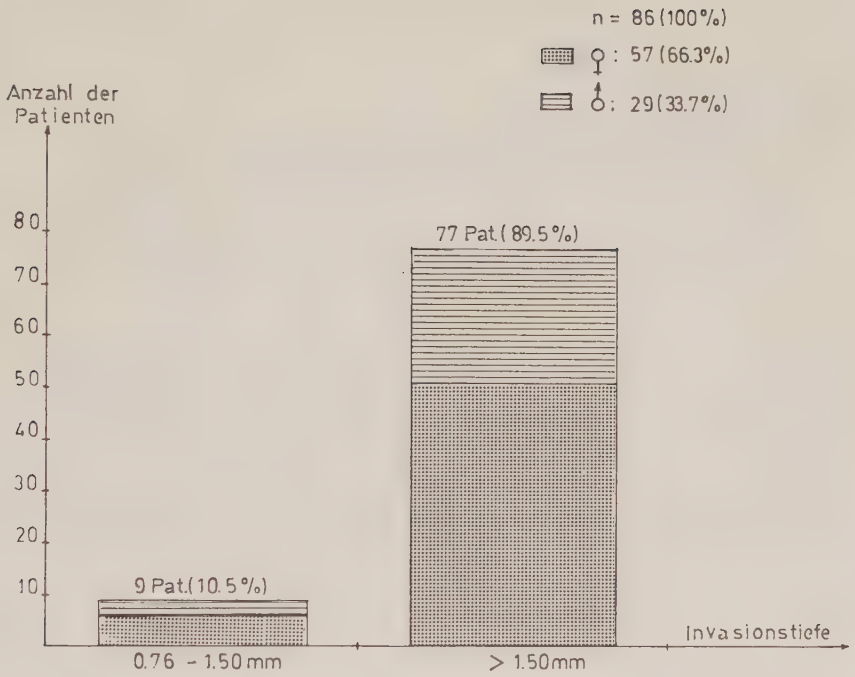


Abb. 13 b:
Noduläres Melanom.
Einteilung der Melanome nach der Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe:
0.76-1.50 mm: bei 9 (= 10.5 %) der Patienten,
> 1.50 mm: bei 77 (= 89.5 %) der Patienten.

Bei 86 Patienten waren 24 Melanome (= 27.9 %) dem Mikrostadium III zuzuordnen. 46 Patienten (= 53.5 %) wiesen das Mikrostadium IV auf und bei 16 Patienten (= 18.6 %) hatte das Melanom das Mikrostadium V erreicht (Abb. 13 a, S. 42).

Bei keinem der 86 Präparate konnte eine Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm gemessen werden. Bei 9 Präparaten (= 10.5 %) lag die maximale vertikale Tiefenausdehnung zwischen 0.76 mm und 1.50 mm, und bei den verbleibenden 77 Patienten (= 89.5 %) betrug die Invasionstiefe mehr als 1.50 mm (Abb. 13 b, S. 43).

Innerhalb von acht Jahren nach der Erstbehandlung starben 12 der 24 Patienten (= 50.0 %) an malignen Melanomen, bei denen das Mikrostadium III vorgelegen hatte. Unter den 46 Patienten mit dem Mikrostadium IV starben 26 (= 56.5 %) in den ersten acht Jahren. Von den 16 Patienten, bei denen das Mikrostadium V diagnostiziert wurde, starben 11 (= 68.8 %) an malignem Melanom innerhalb der ersten vier Jahre der Nachbeobachtungszeit (Abb. 14 a bis c, S. 45 bis 47).

Die Überlebenskurve, die sich auf die Invasionstiefe, gemessen nach der Methode von BRESLOW, bezieht, zeigt folgende Befunde (Abb. 15 a und b, S. 48 und 49):

1. Bei der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm starben 4 der 9 Patienten (= 44.4 %) innerhalb der ersten vier Jahre,

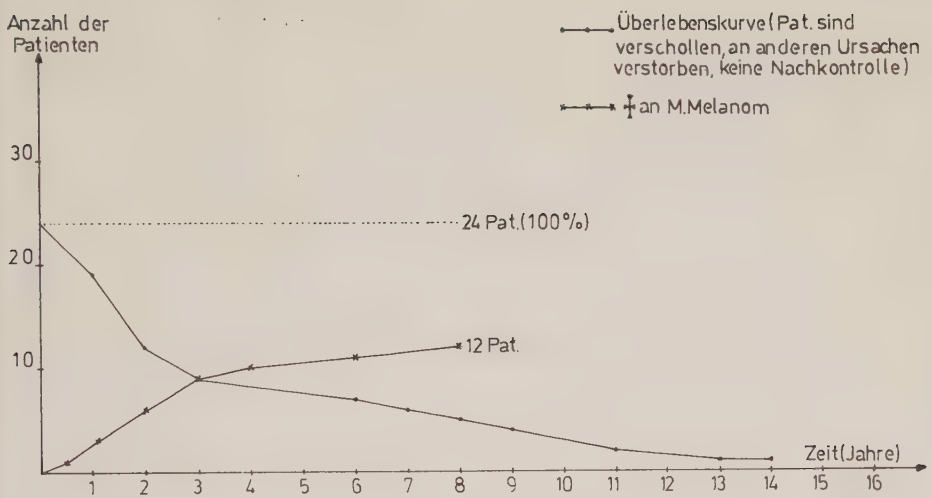


Abb. 14 a:
Noduläres Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung von Mikrostadien nach CLARK und MIHM.
Level III: von 24 Patienten verstarben 12 (= 50.0 %) innerhalb von acht Jahren an malignem Melanom.

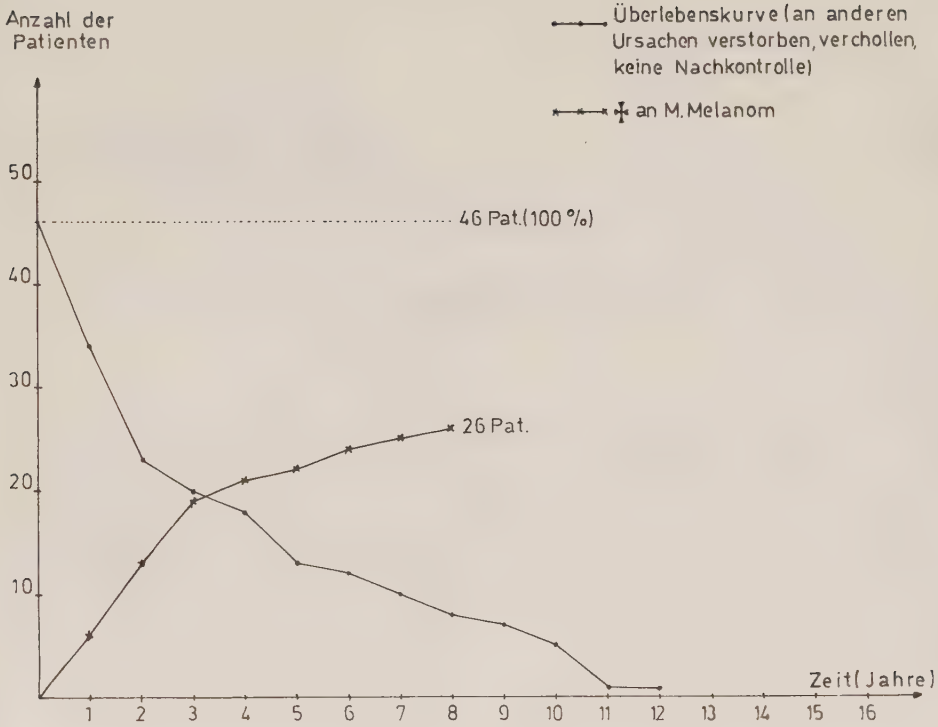


Abb. 14 b:
Noduläres Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung von Mikrostadien nach CLARK und MIHM.
Level IV: von 46 Patienten verstarben 26 (= 56.5 %) innerhalb von acht Jahren an malignem Melanom.

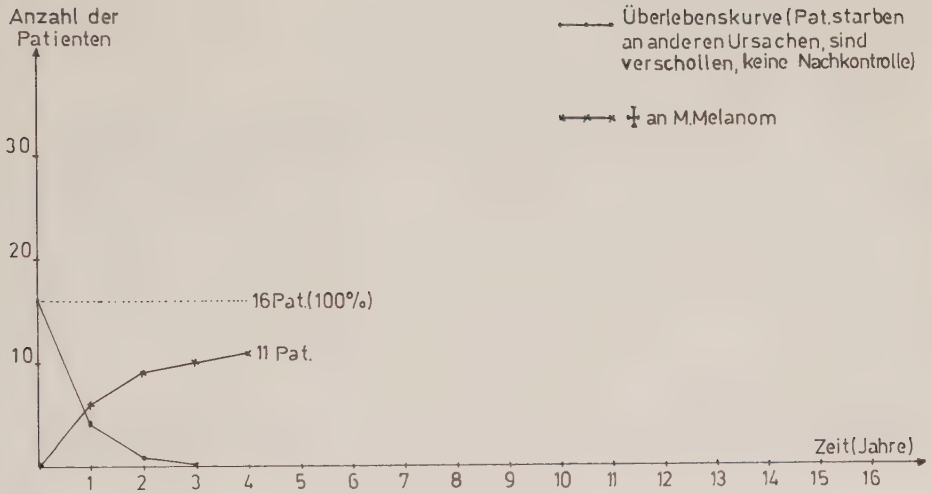


Abb. 14 c:
Noduläres Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Einteilung von Mikrostadien nach CLARK und MIHM.
Level V: von 16 Patienten verstarben 11 (= 68.8 %) innerhalb von vier Jahren an malignem Melanom.

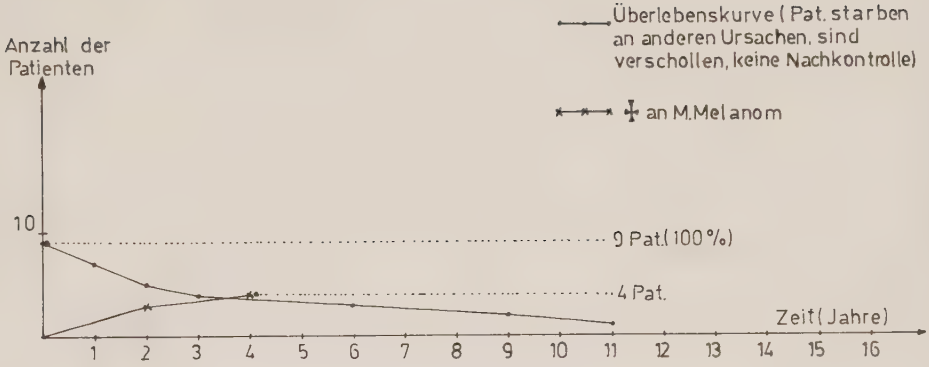


Abb. 15 a:
Noduläres Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe:
0.76-1.50 mm: von 9 Patienten verstarben 4 (= 44.4 %) innerhalb von vier Jahren nach der Erstbehandlung.

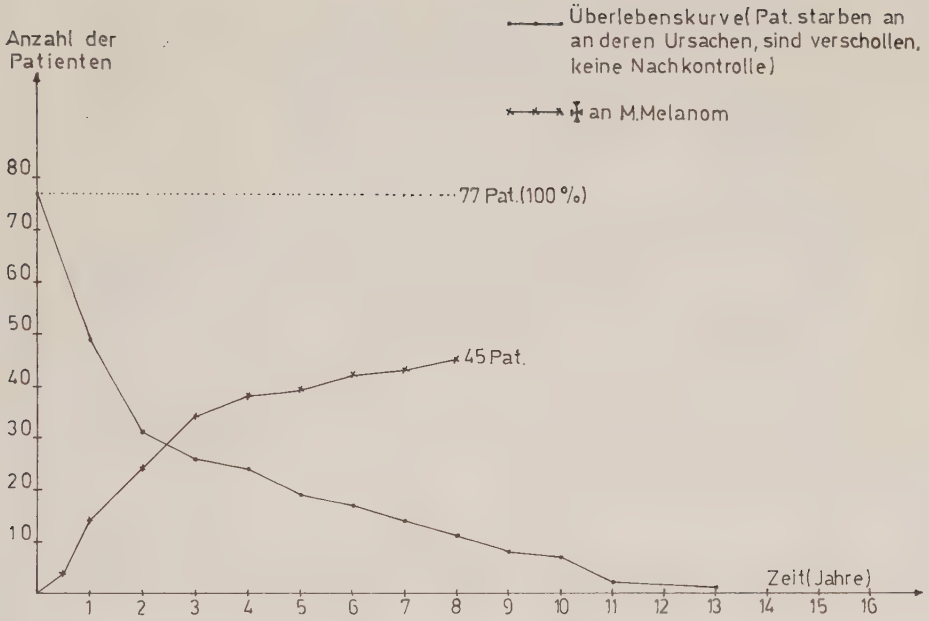


Abb. 15 b:
Noduläres Melanom.
Überlebenskurve bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Invasionstiefe:
> 1.50 mm: von 77 Patienten verstarben 45 (= 58.4 %) innerhalb von acht Jahren nach der Erstbehandlung.

2. bei der gemessenen Invasionstiefe von über 1.50 mm starben 45 der 77 Patienten (= 58.4 %) innerhalb von acht Jahren nach der Erstbehandlung.

Die Metastasierungsrate beim nodulären Melanom, wobei sowohl die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM als auch die Einteilung der Invasionstiefe nach BRESLOW berücksichtigt wurde, ist in Abbildung 16 (S. 51) dargestellt.

Die Metastasierungskurve zeigt folgende Ergebnisse:

1. Bei der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm traten bei 2 von 9 Patienten (= 22.2 %) Metastasen innerhalb der ersten drei Jahre auf,

2. bei den Level III-Tumoren setzte die Metastasierung bei 4 von 24 Patienten (= 16.7 %) innerhalb der ersten zwei Jahre ein,

3. bei der Invasionstiefe über 1.50 mm traten bei 28 von 77 Patienten (= 36.4 %) die Metastasen innerhalb von fünf Jahren auf,

4. bei Level IV-Melanomen entstanden Metastasen bei 17 von 46 Patienten (= 37.0 %) innerhalb der ersten fünf Jahre und

5. konnte bei Tumoren Level V eine Metastasierung bei 9 von 16 Patienten (= 56.3 %) während der ersten zwei Jahre beobachtet werden.

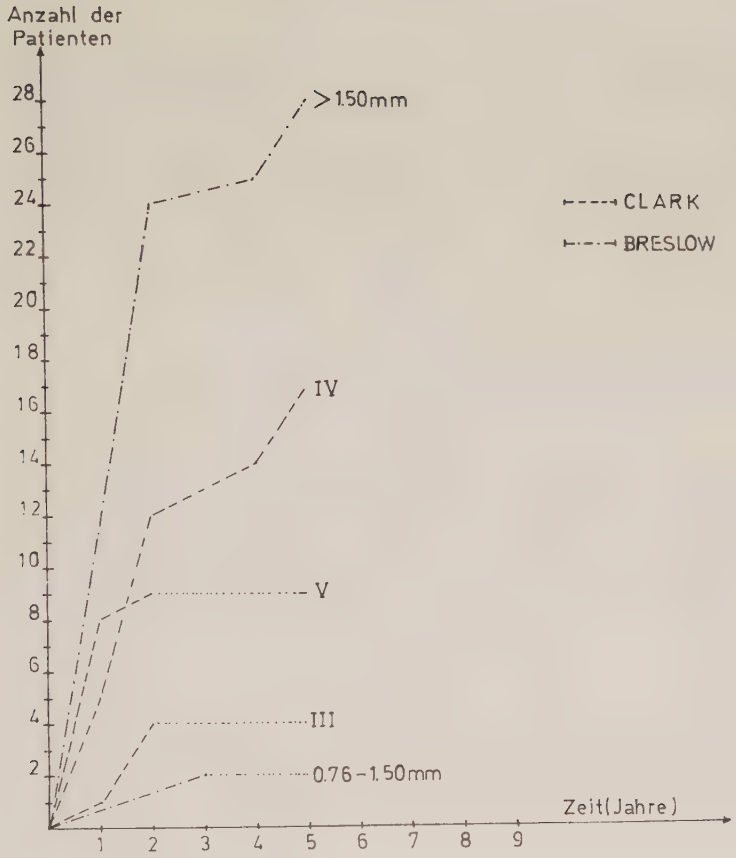


Abb. 16:
Noduläres Melanom.
Metastasierungskurve bezogen auf die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM sowie die Einteilung der Invasionstiefe nach BRESLOW.

Level III:	bei 4 von 24 Patienten (= 16.7 %) Metastasen innerhalb von 2 Jahren,	
Level IV:	bei 17 von 46 Patienten (= 37.0 %) Metastasen innerhalb von 5 Jahren,	
Level V:	bei 9 von 16 Patienten (= 56.3 %) Metastasen innerhalb von 2 Jahren.	
Invasionstiefe:		
0.76-1.50 mm:	bei 2 von 9 Patienten (= 22.2 %) Metastasen innerhalb von 3 Jahren,	
> 1.50 mm:	bei 28 von 77 Patienten (= 36.4 %) Metastasen innerhalb von 5 Jahren.	

Die Metastasierung setzte also beim nodulären Melanom viel früher als beim oberflächlich spreitenden Melanom ein. Im Durchschnitt betrug das erscheinungsfreie Intervall 17 Monate nach der Erstbehandlung. Die kürzeste Zeitspanne bis zum Auftreten der Metastasen betrug jedoch nur einen Monat und die längste 54 Monate (= 4.5 Jahre).

3. 8.3. Das Lentigo maligna-Melanom

Bei 5 Patienten bot sich das histologische Bild des Lentigo maligna-Melanoms. Unter diesen Patienten befanden sich 4 Frauen und 1 Mann.

Alle Patienten waren im Alter zwischen 60 bis 67 Jahren. Das mittlere Alter betrug 63.6 Jahre.

Bei sämtlichen 5 Patienten entstand das Lentigo maligna-Melanom im Gesicht, vor allem an der Wange.

Der Primärherd bestand bei allen 5 Patienten seit mehreren Jahren (im Durchschnitt seit 12 Jahren). Das allmähliche Wachstum setzte ca. zwei Jahre vor der Erstbehandlung ein. Die Patienten bemerkten sämtlich eine langsame Zunahme an Fläche und das Dunklerwerden des Farbtons, subjektiv hatten sie keine Beschwerden.

Histologisch fand sich bei einem Patienten das Bild der Lentigo maligna, das heißt streng auf die Epidermis beschränkte Veränderungen, wobei eine bandförmige Vermehrung stark polymorpher, deutlich atypischer Melanozyten zu sehen war.

Bei 3 Patienten erreichte die Tiefenausdehnung des Melanoms das Mikrostadium II, das heißt die Melanomzellen hatten die Basalmembran bereits durchbrochen und waren in das Stratum papillare eingedrungen.

Bei einer Patientin hatte die Tiefenausdehnung schon das Mikrostadium IV erreicht, jedoch ergab die Messung der

maximalen vertikalen Eindringtiefe einen Wert von weniger als 0.76 mm. Auch bei den anderen 4 Patienten betrug die maximale Eindringtiefe weniger als 0.76 mm.

Bei keinem der 5 Patienten war eine Metastasierung eingetreten. Die Patientin, bei der Level IV festgestellt worden war, war nach 118 Monaten (also nach fast zehn Jahren) nach der Erstbehandlung erscheinungsfrei.

3. 9. MELANOMTYP UND EINDRINGTIEFE

Beim Lentiga maligna-Melanom war die Invasionstiefe am geringsten, beim nodulären Melanom am größten, so daß das oberflächlich spreitende Melanom eine Zwischenstellung einnahm.

Abb. 17 (S. 57) zeigt den Vergleich der Metastasierungskurven von oberflächlich spreitendem und nodulärem Melanom.

Noduläres Melanom:
Hier trat bei 30 (= 35.0 %) von insgesamt 86 Patienten eine Metastasierung innerhalb von fünf Jahren nach der Erstbehandlung ein.

Oberflächlich spreitendes Melanom:
Bei diesem Melanomtyp trat bei 20 (= 17.4 %) von insgesamt 115 Patienten eine Metastasierung innerhalb von zehn Jahren nach der Erstbehandlung ein.

Lentigo maligna-Melanom:
Bei keinem der untersuchten Patienten traten Metastasen auf.

Beim oberflächlich spreitenden Melanom trat die Metastasierung langsamer und auch seltener auf als beim nodulären Melanom, was auch darauf zurückzuführen ist, daß schon zur Zeit der Diagnosestellung die nodulären Melanome das Mikrostadium IV oder V erreicht hatten, wobei die Invasionstiefe in 89.5 % der Fälle mehr als 1.50 mm betrug, wodurch die haematogene und lymphogene Ausbreitung erleichtert und die Metastasierung beschleunigt wird.

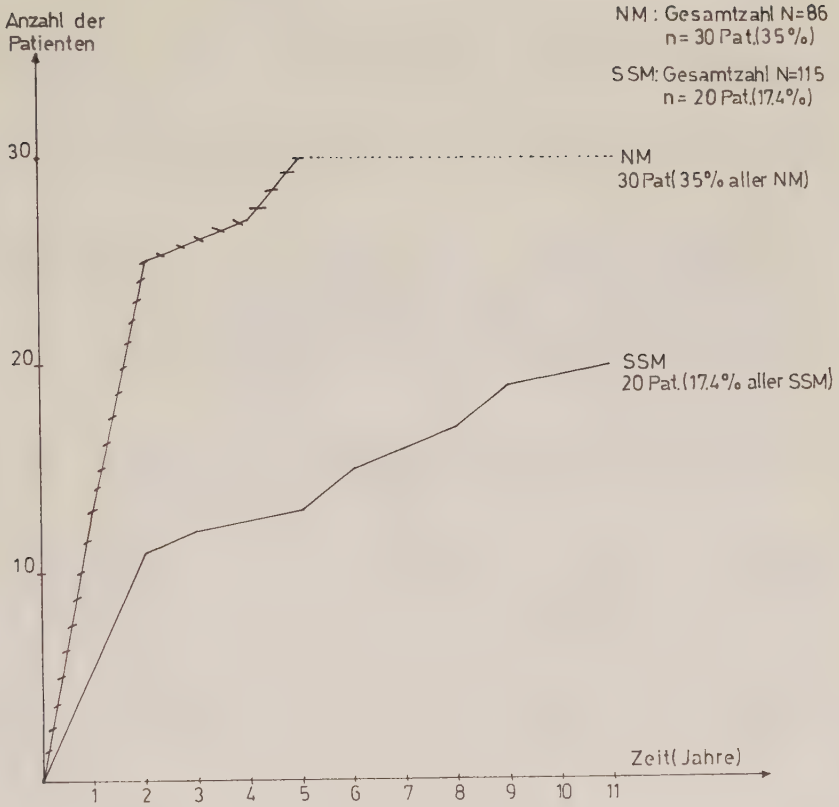


Abb. 17:
Metastasierungsrate beim oberflächlich spreitenden Melanom und beim nodulären Melanom.
SSM: bei 20 von 115 Patienten ist eine Metastasierung innerhalb von zehn Jahren (= 17.4 %) eingetreten,
NM: bei 30 von 86 Patienten ist eine Metastasierung innerhalb von fünf Jahren (= 35.0 %) eingetreten.

3.10. PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES MELANOMTYPS

Das Lentigo maligna-Melanom hatte in unserer Studie die beste Prognose, da es erst im 6. bis 8. Lebensjahrzehnt auftrat und ein nur sehr langsames Wachstum aufwies.

Der Vergleich der Überlebenskurven von Patienten mit nodulärem und oberflächlich spreitendem Melanom (Abb. 18, S. 59) zeigt einen sehr steilen Abfall der Kurve beim NM im Gegensatz zum relativ langsamen Kurvenabfall beim SSM.

Noduläres Melanom:
49 von 86 Patienten (= 57.0 %) verstarben innerhalb von 7.5 Jahren nach der Erstbehandlung.

Oberflächlich spreitendes Melanom:
23 von 115 Patienten (= 20.0 %) verstarben innerhalb von 8.5 Jahren nach der Erstbehandlung.

Lentigo maligna-Melanom:
Keiner der 5 Patienten starb an malignem Melanom oder an den unmittelbaren Folgen der Erkrankung.

Die schlechtere Prognose beim nodulären Melanom ist auf ein sehr schnelles vertikales Wachstum und auf ein schon fortgeschrittenes Stadium des Melanoms bereits bei der Diagnosestellung zurückzuführen.

Die Prognose beim oberflächlich spreitenden Melanom verschlechterte sich wesentlich, sobald die langsame Phase des horizontalen Wachstum überschritten und die schnelle Phase des vertikalen Wachstums eingetreten war. War aber das Stadium des horizontalen Wachstums überschritten, dann entsprach die klinische Prognose beim SSM dem des nodulären Melanoms.

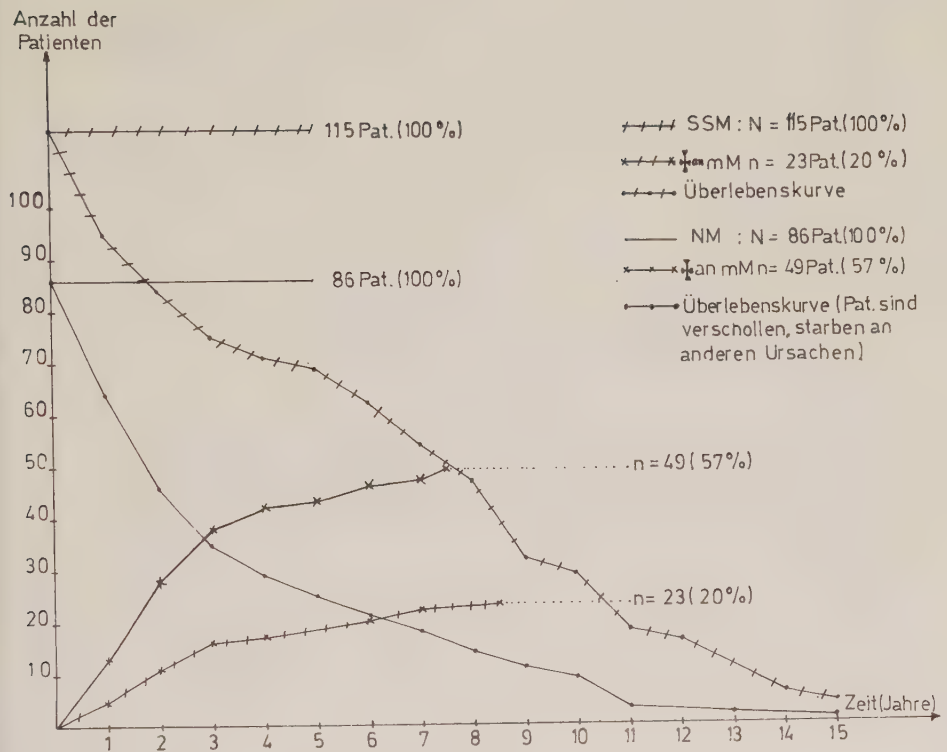


Abb. 18:
Überlebenskurve beim oberflächlich spreitenden Melanom und beim nodulären Melanom.
SSM: 23 von 115 Patienten (= 20.0 %) starben an malignem Melanom innerhalb von 8.5 Jahren nach der Erstbehandlung.
NM: 49 von 86 Patienten (= 57.0 %) starben an malignem Melanom innerhalb von 7.5 Jahren nach der Erstbehandlung.

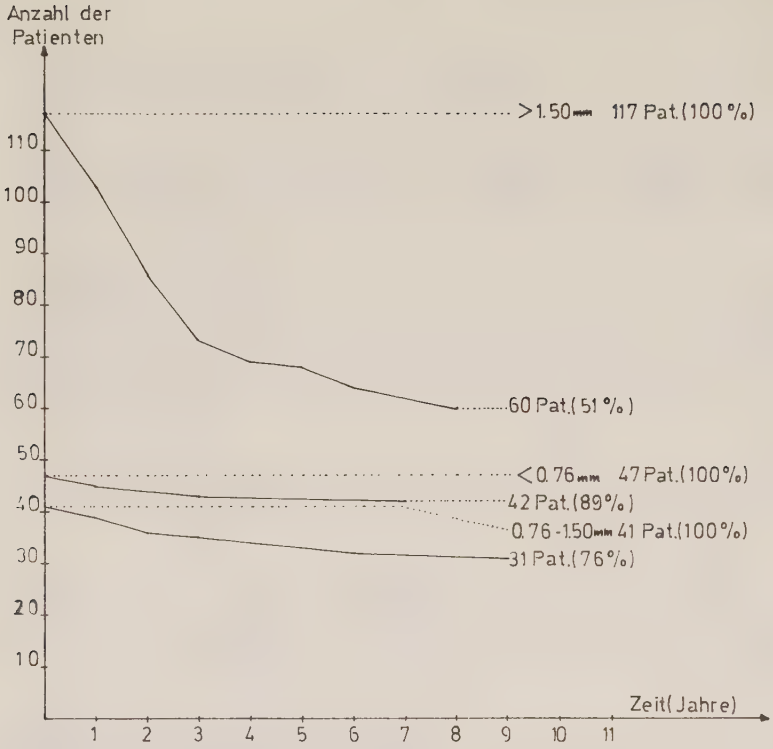


Abb. 19 a:
Überlebenskurven der Patienten mit malignem Melanom bezogen auf die Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW.
Innerhalb der 9jährigen Nachbeobachtungszeit überlebten 133 von insgesamt 205 Patienten (= 65.0 %).
Invasionstiefe:
< 0.76 mm: von 47 Patienten lebten 42 (= 89.0 %) nach 7 Jahren,
0.76-1.50 mm: von 41 Patienten lebten 31 (= 76.0 %) nach 9 Jahren,
> 1.50 mm: von 117 Patienten lebten 60 (= 51.0 %) nach 8 Jahren.

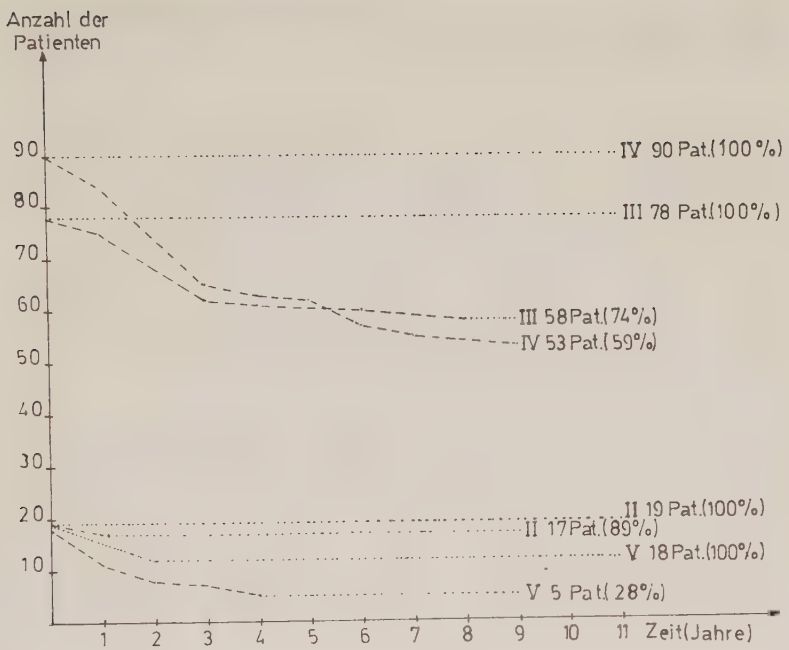


Abb. 19 b:
Überlebenskurve der Patienten mit malignem Melanom bezogen auf die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM.
Innerhalb der 9jährigen Nachbeobachtungszeit überlebten 133 von insgesamt 205 Patienten (= 65.0 %).
Level II: von 19 Patienten lebten 17 (= 89.0 %) nach 1 Jahr,
Level III: von 78 Patienten lebten 58 (= 74.0 %) nach 8 Jahren,
Level IV: von 90 Patienten lebten 53 (= 59.0 %) nach 9 Jahren,
Level V: von 18 Patienten lebten 5 (= 28.0 %) nach 4 Jahren.

3.11. PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER EINTEILUNG NACH MIKROSTADIEN UND INVASIONSTIEFE

Die Abbildungen 19 a und b (S. 60 und 61) zeigen die Überlebenskurven bezogen auf die Einteilung der Invasionstiefe und der Mikrostadien. Von den insgesamt 206 untersuchten Patienten verstarben 72 (= 35.0 %) innerhalb der 9jährigen Nachbeobachtungszeit an malignem Melanom.

Abb. 19 a (S. 60) zeigt die Überlebenskurven bezogen auf die Einteilung nach Mikrostadien entsprechend der Methode von BRESLOW.

Bei einer Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm starben 5 der 47 Patienten (= 11.0 %) innerhalb der ersten sieben Jahre an malignem Melanom.

Bei der Invasionstiefe von 0.76 bis 1.50 mm verstarben 10 der 41 Patienten (= 24.0 %) innerhalb von neun Jahren nach der Erstbehandlung.

Bei der Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm lag die Sterblichkeitsrate bei 49.0 %, es starben 57 von 117 Patienten innerhalb der ersten acht Jahre nach der Erstbehandlung.

Abb. 19 b (S. 61) zeigt die Mortalitätsrate bezogen auf die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM.

Level II: Von 19 Patienten starben 2 (= 11.0 %) innerhalb des ersten Jahres an malignem Melanom.

Level III: Von 78 Patienten starben 20 (= 26.0 %) innerhalb der ersten acht Jahre.

Level IV: Die Sterblichkeitsrate stieg bei Level IV stark an.
Von 90 Patienten starben 37 (= 41.0 %) innerhalb der ersten neun Jahre.

Level V: Melanome des Level V wiesen die höchste Sterblichkeitsrate auf.
Von 18 Patienten starben 13 (= 72.0 %) innerhalb der ersten vier Jahre an malignem Melanom.
Besonders hoch war hier die Sterblichkeit in den ersten drei Jahren der Nachbeobachtungszeit.

4. DISKUSSION

Es werden viele Faktoren diskutiert, die im Zusammenhang mit dem Entstehen des Melanoms gesehen werden und von denen man glaubt, daß sie den klinischen Verlauf der Krankheit beeinflussen können. BRESLOW (8) erwähnt in seiner Studie einige davon, so zum Beispiel:

1. Geschlecht,
2. Alter,
3. Lokalisation des Tumors,
4. Ulzeration,
5. amelanotisches Verhalten,
6. histologischer Typ,
7. Entzündungsreaktion,
8. Vorhandensein von Tumor-Satelliten,
9. mitotische Rate,
10. Mikrostadium und
11. Größe des Tumors:
    a) Volumen,
    b) Diameter,
    c) Dicke.

Zu den wichtigsten prognostischen Parametern bei einem Melanom im Stadium I gehört heute die Messung der vertikalen Invasionstiefe nach BRESLOW, die Mikrostadieneinteilung nach CLARK und MIHM sowie die exakte Melanom-Klassifizierung nach CLARK.

SCHMOECKEL und BRAUN-FALCO (46) sowie SCHMOECKEL u. Mitarb. (47) haben versucht, einen prognostischen Index als das

Produkt aus Invasionstiefe und mitotischem Index, die maximale Mitoserate pro mm^2, zu bilden. Entsprechend dem prognostischen Index haben sie die Patienten in low-, medium- und high-Risiko-Gruppen eingeteilt. Sie meinen, daß der mitotische Index als ein unabhängiger Parameter zusammen mit der Invasionstiefe eine bessere Aussage über die klinische Prognose beim Melanom-Patienten darstellen könnte als die alleinige Messung der Invasionstiefe (46).

In dieser Arbeit haben wir uns auf die Messung der maximalen vertikalen Invasionstiefe nach BRESLOW sowie die Mikrostadieneinteilung nach CLARK und MIHM und die Klassifizierung der Melanome nach CLARK in verschiedene Typen beschränkt.

4. 1. VERTEILUNG DER MELANOMTYPEN

Die Verteilung der verschiedenen Melanomtypen entsprach der im Schrifttum angegebenen. VAN DER ESCH u. Mitarb. fanden 1981 (49), daß bei 629 untersuchten Melanom-Patienten 6.2 % dem Lentigo maligna-Melanom, 44.5 % dem nodulären Melanom und 49.3 % dem oberflächlich spreitenden Melanom zuzuordnen waren. Von den 209 Patienten in der Arbeit von CLARK u. Mitarb. 1969 (10) wiesen 13.9 % ein Lentigo maligna-Melanom, 31.6 % ein noduläres Melanom und 54.5 % ein oberflächlich spreitendes Melanom auf. HERMANEK (in 54) fand 1980 in seinen Untersuchungen in 13.0 % ein Lentigo maligna-Melanom, in 35.0 % ein noduläres Melanom und in 44.4 % von 444 Patienten ein oberflächlich spreitendes Melanom.

Auch im Düsseldorfer Untersuchungskollektiv stellte das Lentigo maligna-Melanom mit 2.5 % die kleinste Gruppe dar. Von den 206 untersuchten Präparaten war das oberflächlich spreitende Melanom mit 55.8 % der am häufigsten vorkommende Melanomtyp. Das noduläre Melanom nahm in der Häufigkeit der Tumoren mit 41.7 % eine Zwischenstellung ein.

4. 2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Der Altersgipfel lag in allen Studien zwischen dem 4. und 5. Lebensjahrzehnt. Das Lentigo maligna-Melanom trat jedoch erst in höherem Lebensalter (60. bis 80. Lebensjahr) auf.

Insgesamt traten Melanome bei Frauen viel häufiger auf als bei Männern. Bei dem in Düsseldorf untersuchten Patientenkollektiv waren 143 Frauen (= 69.4 %) und 63 Männer (= 30.6 %). Somit war hier das Verhältnis weiblich : männlich 2.27 : 1.

HEITE (in 54) teilte die Zahlen von 2.000 Krankheitsfällen mit malignem Melanom, die in den Jahren 1962 bis 1972 in elf Universitätskliniken der Bundesrepublik Deutschland behandelt wurden, mit. Unter diesen befanden sich 65.4 % Frauen und 34.6 % Männer, das Verhältnis weiblich : männlich betrug 1.89 : 1.

Obwohl das Melanom bei Frauen häufiger auftritt als bei Männern, ist die klinische Prognose bei ersteren statistisch gesehen besser (10, 25, 31, 48), was wahr-

scheinlich multifaktoriell bedingt ist. Ein Faktor ist dabei, daß nämlich das noduläre Melanom bei Männern relativ häufiger als bei Frauen auftritt. In unserem Patientenkollektiv konnten wir das noduläre Melanom bei 46.0 % der Männer und bei 39.9 % der Frauen beobachten. LOPANSRI und MIHM (28) teilten mit, daß sie bei ihren Untersuchungen feststellen konnten, daß das noduläre Melanom beim männlichen Geschlecht fast doppelt so häufig wie bei den Frauen vorkam.

4. 3. LOKALISATIONSVERTEILUNG

KÜHNL-PETZOLD und KALKOFF (24) sind der Meinung, daß auch die unterschiedliche Lokalisationsverteilung einen Einfluß auf das Verhalten des Melanoms insoweit haben könnte, als die unteren Extremitäten über eine bessere Lymphdrainage gegenüber dem Rumpf verfügen und somit eine bessere Prognose der Melanome an dieser Körperstelle bedingen und damit auch eine bessere Prognose bei weiblichen Patienten mit Melanomen.

Unter vielen anderen Autoren weisen auch BALCH u. Mitarb. (1), CLARK u. Mitarb. (10) sowie McGOVERN (31) darauf hin, daß beim weiblichen Geschlecht das Melanom vorwiegend an der unteren Extremität entsteht, während sich bei den Männern eine häufigere Lokalisation der Melanome am Stamm findet. Auch CROMBIE (13) weist ebenfalls in seiner Studie darauf hin, daß der größte Unterschied in der Melanom-Lokalisation bei beiden Geschlechtern in der hohen Inzidenz des Melanom-Auftretens bei Frauen an der unteren Extremität und bei den Männern am Rumpf bestand.

In unserem Untersuchungsgut trat der Tumor bei 45.4 % der Frauen an der unteren Extremität auf und bei 28.0 % aller Frauen war er im Unterschenkelbereich lokalisiert. Bei 42.9 % der Männer fand sich das Melanom am Rumpf. Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Melanomen an der oberen Extremität und im Kopf- und Halsbereich war kein wesentlicher Unterschied festzustellen (s. Tab. 1, S. 9).

4. 4. EINTEILUNG NACH MIKROSTADIEN NACH CLARK UND MIHM

Bei den verschiedenen Melanomtypen war die Eindringtiefe unterschiedlich verteilt, jedoch scheint für die klinische Prognose die Invasionstiefe des Melanoms eine größere Bedeutung als der Melanomtyp selbst zu haben. Denn bei den ausgedehnten Tumoren, die zwar verschiedenen Melanomtypen zuzuordnen waren, jedoch dieselbe Invasionstiefe aufweisen, war die Prognose gleichermaßen schlecht. Auch WANEBO u. Mitarb. (50) sind der Meinung, daß es - obwohl beim Vergleich der Melanomtypen die Patienten mit einem nodulären Melanom eine ungünstigere Prognose als die Patienten mit einem oberflächlich spreitenden Melanom aufweisen - keinen grundsätzlichen prognostischen Unterschied gibt, wenn Tumoren gleicher Invasionstiefe miteinander verglichen werden.

Wir haben in dieser Studie die Messung der Invasionstiefe nach der Methode von BRESLOW und Bestimmung der Mikrostadien nach CLARK und MIHM vorgenommen.

Schwierigkeiten kann - zumindest zu Beginn - die Unterscheidung zwischen Level II und Level III bereiten. Nach

der Definition von CLARK handelt es sich um eine rein quantitative Unterscheidung zwischen Level II, das einem Einbruch des Melanoms in den Papillarkörper entspricht, und dem Level III, das als massive Ausfüllung des Papillarkörpers durch das Melanom ohne Einbruch in die retikuläre Dermis definiert ist. PRADE u. Mitarb. (42) meinen, daß die Invasionstiefe auf die Hautbeschaffenheit zurückzuführen ist, da zum Beispiel ein Melanom an behaarter Haut unmittelbar um das Haar herum relativ tief reichen kann und deswegen schon in das Mikrostadium III eingestuft werden könnte, obwohl erst das Mikrostadium II vorliegt. Nach Ansicht von CLARK u. Mitarb. (10) ist es für Tumoren des Mikrostadiums III wesentlich, daß der Tumor auf breiter Front und nicht nur mit einzelnen Inseln oder schmalen Zügen an das Stratum reticulare heranreicht. Besonders jedoch beim exophytischen Wachstum des Tumors kann die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM zu Fehleinschätzungen führen.

Tabelle 4 (S. 70) zeigt die Verteilung der Mikrostadien in unserem Untersuchungsgut und im Schrifttum. Dabei fand sich bei den von uns untersuchten 205 Patienten in 9.3 % Level II, in 38.0 % Level III, in 43.9 % Level IV und in 8.8 % Level V. In den amerikanischen und australischen Untersuchungen war das Mikrostadium II wesentlich häufiger erfaßt als in unseren Untersuchungen, nämlich in 17.0 % bis 28.0 % (BALCH u. Mitarb. (1), CLARK u. Mitarb. (10), McGOVERN (31)). HERMANEK (in 54) fand bei seinen Untersuchungen bei 11.0 % der Melanome das Mikrostadium II. Der Anteil der Tumoren im Mikrostadium III betrug bei unseren Untersuchungen 38.0 % gegenüber 34.0 % bei BALCH u. Mitarb.

Autor	Gesamt-zahl n	Mikrostadien			
		II	III	IV	V
CLARK u. Mitarb. (1969) (10)	208	36 (17.0 %)	71 (34.0 %)	76 (37.0 %)	25 (12.0 %)
Mc GOVERN (1970) (31)	183	51 (28.0 %)	62 (34.0 %)	53 (29.0 %)	17 (9.0 %)
BALCH u. Mitarb. (1978) (1)	209	36 (17.0 %)	70 (34.0 %)	75 (36.0 %)	28 (13.0 %)
HERMANEK (1980) (in 54)	445	48 (11.0 %)	150 (34.0 %)	208 (47.0 %)	39 (9.0 %)
DÜSSELDORF (1980)	205	19 (9.3 %)	78 (38.0 %)	90 (43.9 %)	18 (8.8 %)

Tab. 4:
Häufigkeit der verschiedenen Mikrostadien im Schrifttum und im eigenen Untersuchungskollektiv.

(1), CLARK u. Mitarb. (10), McGOVERN (31) und HERMANEK (in 54). Das Mikrostadium IV lag in unserem Untersuchungsgut bei 43.9 % der Tumoren vor. CLARK u. Mitarb. (10) wiesen einen Anteil von 37.0 %, Mc GOVERN (31) einen Anteil von 29.0 %, BALCH u. Mitarb. (1) von 36.0 % und HERMANEK (in 54) von 47.0 % der Melanome im Mikrostadium IV auf. Kaum ein Unterschied bestand beim Vergleich der Tumoren des Mikrostadiums V. Bei den von uns untersuchten Patienten fand sich das Mikrostadium V bei 8.8 % der Melanome, bei Mc GOVERN (31) und HERMANEK (in 54) bei 9.0 %, bei CLARK u. Mitarb.(10) bei 12.0 % und bei BALCH u. Mitarb. (1) bei 13.0 %.

Der geringe Anteil von Tumoren im Mikrostadium II ist vor allem ein Hinweis darauf, daß die Früherkennung und Diagnose des malignen Melanoms leider immer noch unzureichend und mangelhaft ist.

4. 5. MESSUNG DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW

Im Vergleich zu der Level-Einteilung nach CLARK und MIHM ist die direkte Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW besser reproduzierbar und weniger subjektiv. Nach BRESLOW (6) wird durch die Messung der Tumordicke die Größe der Tumormasse bestimmt, während die Level-Einteilung eher ein Maß für das maligne Potential des Tumors, die dermale Verbindung zu durchbrechen, ist. Die Level-Einteilung ist nach der Meinung von BRESLOW (8) eine indirekte Messung der Invasionstiefe. BALCH u. Mitarb. (1) sind aufgrund ihrer multifaktoriellen Melanom-Studie der Meinung, daß die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM zwar

mit dem klinischen Verlauf korreliert, für die Prognose aber weniger aussagekräftig ist als die direkte Messung der Invasionstiefe. BRESLOW u. Mitarb. (7) untersuchten die beiden histologischen Parameter und fanden, daß 95.0 % der erfaßbaren Information zu erreichen war, wenn die Invasionstiefe zuerst gemessen wurde. Die restlichen 5.0 % ergaben sich bei der Bestimmung des Mikrostadiums. Wurde aber das Mikrostadium zuerst festgelegt, so war nur 40.0 % der erfaßbaren Information zu erreichen, der Rest von 60.0 % konnte vervollständigt werden durch die Messung der Invasionstiefe.

Allerdings ist auch die Messung der Invasionstiefe nicht absolut problemlos. ROSES u. Mitarb. (44) wiesen darauf hin, daß die normale Hautdicke in den verschiedenen Körperregionen unterschiedlich ist. Außerdem könne die Epidermis Zeichen der Hyperplasie zeigen und auch durch eine Ulzeration des Tumors könne eine exakte Bestimmung unmöglich gemacht werden.

Tabelle 5 (S. 73) zeigt die Ergebnisse der Messung der maximalen Eindringtiefe unseres Untersuchungskollektivs im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Untersuchungen.

So fand sich in unserem Patientenkollektiv bei 22.9 % der Melanome eine Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm, bei 20.0 % der Tumoren betrug die Tumordicke zwischen 0.76 und 1.50 mm. Die größte Gruppe (=57.1 %) stellten die Tumoren mit einer Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm dar.

Autor	Gesamt-zahl	Invasionstiefe (in mm)		
	n	bis 0.76	0.76-1.50	über 1.50
BALCH u. Mitarb. (1978) (1)	211	42 (20.0 %)	47 (23.0 %)	122 (57.0 %)
HERMANEK (1980) (in 54)	287	55 (19.0 %)	52 (18.0 %)	178 (62.0 %)
DÜSSELDORF (1980)	205	47 (22.9 %)	41 (20.0 %)	117 (57.1 %)

Tab. 5:
Ergebnisse der Messung der maximalen Invasionstiefe nach der Methode von BRESLOW im Schrifttum und im eigenen Untersuchungskollektiv.

Vergleichbare Werte waren auch bei den Untersuchungen von BALCH u. Mitarb. (1) und HERMANEK (in 54) zu finden. BALCH u. Mitarb. (1) fanden bei 20.0 % aller Melanome die Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm, bei HERMANEK (in 54) war in 19.0 % der Tumoren die Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm zu finden. Eine Tumordicke zwischen 0.76 mm und 1.50 mm lag bei diesen beiden Autoren in 23.0 % (1) und in 18.0 % (in 54) der Fälle. Ausgedehnte Tumoren mit einer Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm waren bei BALCH u. Mitarb. (1) in 57.0 % und bei HERMANEK (in 54) in 62.0 % nachweisbar.

4. 6. HÄUFIGKEIT DER METASTASIERUNG

Wie in Abbildung 6 a (s. S. 16) dargestellt, trat bei den Patienten mit der gemessenen Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm eine Metastasierung bei 3 (= 6.4 %) von 47 Patienten unseres Patientenkollektivs ein. Bei den 41 Melanomen mit der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm traten in 7 (= 16.7 %) Fällen Metastasen auf und bei den Tumoren mit einer Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm bei 40 (= 34.0 %) von 117.

Entsprechend Abbildung 6 b (s. S. 17) fand sich in unserem Patientenkollektiv bei 1 (= 5.3 %) von 19 Patienten im Mikrostadium II eine Metastasierung. Bei den Tumoren im Mikrostadium III traten die Metastasen in 10 (= 12.8 %) von 78 Fällen auf und im Mikrostadium IV in 33.3 %, nämlich bei 30 von 90 Patienten. Im Mikrostadium V fanden sich bei 9 (= 50.0 %) von 18 Patienten Metastasen.

4. 7. GEGENÜBERSTELLUNG DER MELANOME (AUFGETEILT NACH DER LEVEL-BESTIMMUNG NACH CLARK UND MIHM SOWIE DER INVASIONSTIEFE NACH BRESLOW)

Tabelle 6 (S. 76) zeigt die vergleichende Aufteilung nach der maximalen Invasionstiefe (nach BRESLOW) sowie nach dem Mikrostadium (nach CLARK und MIHM). Bei fast allen Tumoren im Mikrostadium II (bei 17 von 19 Präparaten) fand sich eine Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm. Bei den Tumoren im Mikrostadium III variierte die Tumordicke von weniger als 0.76 mm bis über 1.50 mm. Dabei überwog die Zahl der ausgedehnten Melanome mit einer Eindringtiefe von mehr als 1.50 mm (bei 29 von 78 Präparaten). Die Mehrzahl der Tumoren im Mikrostadium IV (70 von 90 Fällen) zeigte die Invasionstiefe von über 1.50 mm. Bei den Melanomen im Mikrostadium V (18 Fälle) lagen alle über der 1.50 mm-Grenze.

Werden sämtliche Komplikationen - wie Metastasierung, Auftreten eines Rezidivs oder Tod aufgrund der unmittelbaren Folgen des malignen Melanoms - mitberücksichtigt, so ergeben sich die in Tabelle 6 (S. 76) dargestellten Zahlen.

Bei 86 (= 42.0 %) der insgesamt 205 Patienten traten solche Komplikationen auf.

Bei 2 (= 10.5 %) von 19 Patienten im Mikrostadium II traten Komplikationen auf. Bei den Tumoren im Mikrostadium III war in 22 (= 28.2 %) von 78 Fällen eine Metastasierung oder das Auftreten eines Rezidivs festzustellen. Im Mikrostadium IV fanden sich Komplikationen in über 50 % der Fälle, nämlich bei 48 von 90 Patienten.

Mikro-stadien	Invasionstiefe (in mm)			Total Gesamtzahl (in %)
	bis 0.76	0.76-1.50	über 1.50	
II	17 (1)*	2 (1)*	-	19 (2)* (9.3 %)
III	25 (4)*	24 (3)*	29 (15)*	78 (22)* (38.0 %)
IV	5 (2)*	15 (6)*	70 (40)*	90 (48)* (43.9 %)
V	-	-	18 (14)*	18 (14)* (8.8 %)
Total Gesamt-zahl (in %)	47 (7)* (22.9 %)	41 (10)* (20.0 %)	117 (69)* (57.1 %)	205 (86)* (100.0 %)

Tab. 6:
Gegenüberstellung der Einteilung der Mikrostadien nach CLARK und MIHM und der maximalen Invasionstiefe gemessen nach BRESLOW.

( )* = Anzahl der Patienten, bei denen im Laufe der Nachbeobachtungszeit entweder ein Rezidiv und/oder Metastasierung aufgetreten ist oder die an den unmittelbaren Folgen des malignen Melanoms verstorben sind.

Im Stadium V waren bei 14 (= 77.8 %) von 18 Patienten Metastasen oder ein Melanom-Rezidiv zu beobachten. Betrug die Invasionstiefe weniger als 0.76 mm, so traten nur bei 7 (= 15.0 %) von 47 Patienten Komplikationen auf. Bei den 41 Melanomen mit der Invasionstiefe von 0.76 mm bis 1.50 mm war in 10 (=24.4 %) Fällen eine Metastasierung oder das Auftreten eines Rezidivs festzustellen. Bei den Tumoren mit einer Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm betrug die Komplikationsrate 59.0 % (69 von 117 Patienten).

Die klinische Prognose verschlechterte sich vor allem dann, wenn das Melanom schon das Mikrostadium III aufwies und die Invasionstiefe die 1.50 mm-Grenze überschritten hatte.

Der klinische Verlauf bei den Patienten mit einem malignen Melanom Mikrostadium I korrelierte mit den Ergebnissen der Messung mit beiden Methoden. Es erscheint gerechtfertigt, die Melanom-Ausdehnung sowohl mit der direkten Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW als auch mit der Level-Einteilung nach CLARK und MIHM zu bestimmen.

Die direkte Messung der Invasionstiefe nach BRESLOW ergibt ein reproduzierbares und exaktes Maß für die Tiefenausdehnung des Tumors und die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM sichert zusätzlich die histomorphologische Diagnose.

Dabei ergänzen sich Level-Einteilung und Messung der maximalen Invasionstiefe gegenseitig und stellen die wichtigsten Voraussetzungen für eine exakte Diagnostik und die entsprechende Behandlung des malignen Melanoms dar.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden 206 invasive maligne Melanome in einer praespektiven Studie aufgearbeitet. Erfaßt waren die Tumoren, die im Rahmen der Arbeitgemeinschaft "Malignes Melanom", Freiburg/Br., in den Jahren 1962 bis 1972 an der Hautklinik der Universität Düsseldorf untersucht und behandelt worden sind.

Dabei erfolgte die Einteilung in die verschiedenen Melanomtypen nach dem heute weltweit akzeptierten Vorschlag von CLARK u. Mitarb. (10, 11, 12) in

1. Oberflächlich spreitendes Melanom
   (= Superficial Spreading Melanoma) (SSM)
2. Noduläres Melanom (NM) und
3. Lentigo maligna-Melanom (LMM).

Die vierte Gruppe, die des akrolentiginösen Melanoms (ALM) wurde in diese Untersuchung nicht aufgenommen.

Gleichzeitig erfolgte die Bestimmung der Melanom-Mikrostadien (Level I bis V) nach der Methode von CLARK und MIHM (10, 12) und die Messung der maximalen vertikalen Invasionstiefe nach der Methode von BRESLOW (4, 5).

Die histologische Auswertung der untersuchten Präparate wurde in Zusammenarbeit und nach Rücksprache mit Herrn Prof. Dr. HAENSCH durchgeführt.

Das maligne Melanom trat besonders häufig bei Frauen auf. Unter den insgesamt 206 Patienten befanden sich 143 Frauen und nur 63 Männer. Somit betrug das Verhältnis weiblich : männlich 2.27 : 1 in unserem Patientengut (s. Abb. 2, S. 7).

Bezogen auf beide Geschlechter zeigte sich bei der Lokalisationsverteilung, daß bei Frauen - unabhängig vom Melanomtyp - überwiegend die untere Extremität als Entstehungsort für das Melanom dominierte (bei 45.4 % aller Frauen). Bei 28.0 % der Frauen war das Melanom im Unterschenkelbereich lokalisiert. Bei Männern trat das maligne Melanom besonders häufig in der Rumpfregion (bei 42.9 % aller Männer) auf (s. Tab. 1, S. 9).

Die Untersuchung ergab, daß das oberflächlich spreitende Melanom (SSM) mit 55.8 % die häufigste Melanomform war, gefolgt vom nodulären melanom (NM) mit 41.7 %. Das Lentigo maligna-Melanom (LMM) wurde nur relativ selten beobachtet, und zwar in 2.5 % der Fälle (s. Abb. 1, S. 6).

Das Melanom kann in jedem Lebensalter auftreten. Die jüngste Patientin war 19, der älteste Patient 90 Jahre alt. Allerdings entstand das SSM gehäuft zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, das LMM trat erst ab dem 60. Lebensjahr auf und das NM fand sich im mittleren Lebensalter, ohne jedoch einen deutlichen Altersgipfel zu bilden (s. Abb. 3 a und b, S. 10 und 11).

Bei der Bestimmung der Mikrostadien nach CLARK und MIHM ergaben sich folgende Befunde (s. Abb. 4, S. 13):

Level II: bei 9.3 % der Fälle (19 Patienten),
Level III: bei 38.0 % der Fälle (78 Patienten),
Level IV: bei 43.9 % der Fälle (90 Patienten),
Level V: bei 8.8 % der Fälle (18 Patienten).

Folgende Ergebnisse wurden bei der Messung der maximalen vertikalen Invasionstiefe nach BRESLOW erhoben (s. Abb. 5, S. 15):

Invasionstiefe:
< 0.76 mm: bei 22.9 % der Melanome (47 Patienten),
0.76-1.50 mm: bei 20.0 % der Melanome (41 Patienten),
> 1.50 mm: bei 57.0 % der Melanome (117 Patienten).

Von 5 Melanomen des Lentigo maligna-Typs waren 3 dem Mikrostadium II zuzuordnen, bei einem Patienten fanden sich rein intraepidermale Veränderungen bei intakter Basalmembran und bei einem Patienten ergab sich das Mikrostadium IV. Bei den entsprechenden Präparaten lag die maximale Eindringtiefe von weniger als 0.76 mm vor. Typisch für das LMM ist, daß es nur an den lichtexponierten Stellen und erst im fortgeschrittenen Alter auftritt. Diese Melanomform war in unserem Untersuchungsgut bei sämtlichen Patienten im Gesicht lokalisiert, das mittlere Lebensalter betrug beim Lentigo maligna-Melanom 64 Jahre. Bei diesem Melanomtyp wurde in keinem Fall eine Metastasierung beobachtet.

Beim SSM variierte die maximale Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm bis über 1.50 mm. Die Mehrzahl dieser Melanome zeigte jedoch die Invasionstiefe von weniger als 0.76 mm (bei 37.4 % der Tumoren). 28.7 % der

oberflächlich spreitenden Melanome erreichte eine Eindringtiefe zwischen 0.76 mm und 1.50 mm. 33.9 % der Melanome reichte bis über 1.50 mm in die Tiefe hinein. Die überwiegende Zahl der Tumoren zeigte das Mikrostadium III (= 47.0 % der Melanome) oder das Mikrostadium IV (= 37.4 % der Melanome). In den 13.9 % der oberflächlich spreitenden Melanome fand sich das Mikrostadium II und in 1.7 % der Fälle das Mikrostadium V (s. Abb. 8 a und b, S. 24 und 25). Bei diesem Melanomtyp war innerhalb der ersten zehn Jahre bei 20 Patienten (= 17.4 % aller SSM) eine Metastasierung eingetreten (s. Abb. 17, S. 57). 23 Patienten (= 20.0 %) starben innerhalb von 8.5 Jahren nach der Erstbehandlung ihres malignen Melanoms (s. Abb. 18, S. 59).

Die meisten nodulären Melanome zeigten die Invasionstiefe von mehr als 1.50 mm (= 89.5 % der Tumoren). Sowohl die Eindringtiefe von weniger als 0.76 mm als auch das Mikrostadium II waren bei keinem der 86 Präparate zu finden. 27.9 % der nodulären Melanome zeigten das Mikrostadium III, in 18.6 % fand sich das Mikrostadium V. Die überwiegende Zahl der Tumoren wies jedoch das Mikrostadium IV (= 53.5 % der Melanome auf (s. Abb. 13 a und b, S. 42 und 43). Dabei erfolgte bei 30 Patienten (= 35.0 % aller nodulären Melanome) eine Metastasierung innerhalb der ersten fünf Jahre (s. Abb. 17, S. 57). 49 Patienten (= 57.0 %) starben innerhalb von 7.5 Jahren nach der Erstbehandlung (s. Abb. 18, S. 59).

Von den 206 an malignem Melanom erkrankten Patienten verstarben insgesamt 72 Patienten (= 35.0 %) an den unmittelbaren Folgen der Erkrankung. Die Sterblichkeit

war besonders hoch in den ersten drei Jahren nach der Erstbehaandlung (s. Abb. 19 a und b, S. 60 und 61). Bei 50 (= 24.0 %) der insgesamt 206 Patienten trat eine Metastasierung ein (s. Abb. 6 a und b, S. 16 und 17). Das erscheinungsfreie Intervall betrug im Durchschnitt beim SSM 43 Monate und beim NM nur 17 Monate seit der Erstbehandlung.

Die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM und die Messung der maximalen vertikalen Invasionstiefe nach BRESLOW stimmten bei den prognostischen Aussagen weitgehend überein (s. Tab. 6, S. 76). Die Prognose war gut bei den Melanomen mit geringer Invasionstiefe und verschlechterte sich rapide, wenn Level III erreicht und/oder die Invasionstiefe von 1.50 mm überschritten wurde. Der klinische Verlauf der Erkrankung korreliert besser mit der Level-Einteilung und der Messung der Invasionstiefe als mit dem Melanomtyp. Bei den ausgedehnten Tumoren, die die gleiche Invasionstiefe, aber verschiedene Melanomtypen aufwiesen, war die Prognose gleich schlecht.

Somit sind Früherkennung und Frühdiagnose von entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf der Krankheit. Leider trägt auch die mangelnde Aufklärung der Patienten zur verspäteten Diagnosestellung bei. Viele Patienten bemerken oft nicht die Zunahme an Fläche und Erhabenheit, das Dunklerwerden des Farbtons oder aber die Aufhellung einzelner Bezirke. Blutung und Juckreiz werden nicht selten als Läsion oder Trauma gedeutet. Erst bei zunehmender Symptomatik wird der Arzt aufgesucht.

Dann aber stellen die Klassifizierung des Melanoms, vor allem aber die Messung der maximalen vertikalen Invasionstiefe nach BRESLOW und die Level-Einteilung nach CLARK und MIHM die wichtigsten prognostischen und therapeutischen Parameter bei der Behandlung des malignen Melanoms dar.

6. L I T E R A T U R

1. BALCH, Ch.M., et al.:
A Multifactorial Analysis of Melanoma:
Prognostic Histopathological Features Comparing Clarks's and Breslow's Staging Methods.
Ann Surg. 188, 732-742 (1978)

2. BRANDT, G.:
Melanoma of the Skin.
Ann. Chir. Gynaec. Fenniae 45 (1956)

3. BHAWAN, J.:
Melanocytic Nevi.
A Review.
J. Cutan. Path. 6, 153-169 (1979)

4. BRESLOW, A.:
Thickness, Cross-Sectional Area and Depth of Invasion in the Prognosis of Cutaneous Melanoma.
Ann. Surg. 172, 902-908 (1970)

5. BRESLOW, A.:
Tumor Thickness, Level of Invasion and Node Dissection in Stage I Cutaneous Melanoma.
Ann. Surg. 182, 572-575 (1975)

6. BRESLOW, A.:
Problems in the Measurement of Tumor Thickness and Level of Invasion in Cutaneous Melanoma.
Human Path. 8, 1-2 (1977)

7. BRESLOW, A., N. CASCINELLI, E.P. VAN DER ESCH and A. MORABITO:
Stage I Melanoma of the Limbs:
Assessment of Prognosis by Levels of Invasion and Maximum Thickness.
Tumori 64, 273-284 (1978)

8. BRESLOW, A.:
Prognostic Factors in the Treatment of Cutaneous Melanoma.
J. Cutan. Path. 6, 208-212 (1979)

9. BRIGGS, J.C.:
Histological Diagnosis and Prognosis of Malignant Melanoma.
J. Clin. Path. 37, 702 (1980)

10. CLARK, W.H. jr., C.M. MIHM et al.:
The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanoma of the Skin.
Cancer Res. 29, 705-726 (1969)

11. CLARK, W.H. jr., C.M. MIHM and J.R. REED:
The Clinical Diagnosis of Malignant Melanoma.
Sem. Oncol. 2, 105-118 (1975)

12. CLARK, W.H. jr., C.M. MIHM et al.:
The Developmental Biology of Primary Human Malignant Melanomas.
Sem. Oncol. 2, 83-103 (1975)

13. CROMBIE, I.K.:
Distribution of Malignant Melanoma on the Body Surface.
Br. J. Cancer 43, 842-849 (1981)

14. DAS GUPTA, T.K.:
Results of Treatment of 269 Patients with Primary Cutaneous Melanoma:
A Five-Year Prospective Study.
Ann. Surg. 186, 201-209 (1977)

15. DREPPER, H. et al.:
A New Classification of Malignant Melanoma Proposed According to the TNM-System.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 96, 223-229 (1980)

16. FRÄKI, J.E. et al.:
Proteolytic Enzymes and Plasminogen Activator in Melanoma.
J. Cutan. Path. 6, 195-200 (1979)

17. GARTMANN, H. und H. TRITSCH:
Bedeutung feingeweblicher Befunde für die Prognose des malignen Melanoms.
Dt. med. Wschr. 97, 857-859 (1972)

18. GROMET, M.A. et al.:
The Regressing Thin Malignant Melanoma.
A Distinctive Lesion with Metastatic Potential.
Cancer 42, 2282-2292 (1978)

19. HERMANEK, P., O.P. HORNSTEIN et al.:
Malignes Melanom.
Invasionstiefe und Melanomtyp.
Pathologie, Bd. 157, 269-282 (1976)

20. ILLIG, L. und E. PAUL:
Grundsätzliches zur Klinik und Histologie des malignen Melanoms.
Med. Welt 25, 1017-1027 (1974)

21. ILLIG, L. und K. AIGNER:
Therapie des malignen Melanoms unter besonderer Berücksichtigung der isolierten Extremitätenperfusion.
Dt. Ärzteblatt 49, 2911-2925 (1980)

22. KALKOFF, K.W. und Ch. KÜHNL-PETZOLD:
Zur Abgrenzung der Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh vom superficial spreading melanoma.
Hautarzt 24, 463-469 (1973)

23. KOKOSCKA, E.-M. und G. NIEBAUER:
Zur histologischen Prognosestellung beim primären Melanom.
Wiener klin. Wschr. 88, 685-689 (1976)

24. KÜHNL-PETZOLD, Ch. und K.W. KALKOFF:
Neuklassifizierung des malignen Melanoms.
Med. Klinik 71, 1701-1715 (1976)

25. LEE, J.A.H. und B.E. STORER:
Malignant Melanoma Female/Male death Ratios.
Lancet I/1981, 1419

26. LEVENE, A.:
On the Histological Diagnosis and Prognosis of Malignant Melanoma.
J. Clin. Path. 33, 101-124 (1980)

27. LEWIS, M.G. et al.:
Immune Derangement in Patients with Malignant Melanoma.
J. Cutan. Path. 6, 201-207 (1979)

28. LOPANSRI, S. and C.M. MIHM:
Clinical and Pathological Correlation of Malignant Melanoma.
C. Cutan. Path. 6, 180-194 (1979)

29. MACHER, E.:
Klinik, Diagnose und histologische Klassifizierung des malignen Melanoms.
Krankenhausarzt 50, 807-814 (1977)

30. MACHT, S.D.:
Problems Concerning Measurement of Tumor Thickness.
Ann. Surg. 193, 121 (1981)

31. McGOVERN, V.J.:
The Classification of Melanoma and Its Relationship with Prognosis.
Pathol. 2, 85-98 (1970)

32. McGOVERN, V.J., C.M. MIHM et al.:
The Classification of Malignant Melanoma and Its Histologic Reporting.
Cancer 32, 1446-1457 (1973)

33. McGOVERN, V.J.:
The Nature of Melanoma.
A Critical Review.
J. Cutan. Path. 9, 61-81 (1982)

34. MEHNERT, J.H. and L.J. HEARD:
Staging of Malignant Melanoma by Depth of Invasion.
Am. J. Surg. 110, 168-176 (1965)

35. MILTON, G.W. et al.:
Tumor Thickness and the Site and Time of First Recurrence in Cutaneous Malignant Melanoma (Stage I).
Br. J. Surg.67, 543-546 (1980)

36. MISHIMA, Y.:
Melanocytic and Nevocytic Malignant Melanoma.
Cancer 20, 632-647 (1967)

37. NATHANSON, L. et al.:
Biological Aspects of Human Malignant Melanoma.
Cancer 20, 650-655 (1967)

38. NATHANSON, L.:
Immunotherapy of Melanoma.
J. Cutan. Path. 6, 213-226 (1979)

39. NERETTO, G.:
Il melanoma maligno.
Minerva med. 72, 1095-1098 (1981)

40. OLSEN, G.:
The Malignant Melanoma of the Skin.
Acta chir. Scand. 1966, Suppl., 365

41. PATTERSON, W.B.:
Surgical Management of Melanoma.
J. Cutan. Path. 6, 227-232 (1979)

42. PRADE, M. et al.:
Difficulties Encounted in the Application of Clark Classification and the Breslow Thickness Measurement in Cutaneous Malignant Melanoma.
Int. J. Cancer 26, 159-163 (1980)

43. RIPPEY, J.J.:
A Review of the Classification of Malignant Melanoma.
S. Afr. Med. J. 47, 528-530 (1973)

44. ROSES, D.F. et al.:
Assessment of Biopsy Techniques and Histopathologic Interpretations of Primary Cutaneous Malignant Melanoma.
Ann. Surg. 189, 294-297 (1979)

45. SHAW, H.M. et al.:
Cutaneous Malignant Melanoma:
Occupation and Prognosis.
Med. J. Australia 1, 37-38 (1981)

46. SCHMOECKEL, Chr. and O. BRAUN-FALCO:
Prognostic Index in Malignant Melanoma.
Arch. Derm. 114, 871-873 (1978)

47. SCHMOECKEL, Chr., K.K. NEJAD und O. BRAUN-FALCO:
Der prognostische Index.
Eine verbesserte Methode zur Einschätzung der Prognose beim malignen Melanom.
Z. Pathol. 1, 71-78 (1980)

48. SCHREIBER, T. und R. GSTÖTTNER:
Klinisch-histologische Vergleichsuntersuchungen zum malignen Melanom der Haut.
Derm. Mschr. 166, 531-540 (1980)

49. VAN DER ESCH, E.P. et al.:
Stage I Melanoma of the Skin.
Evaluation of Prognosis According to Histologic Characteristics.
Cancer 48, 1668-1673 (1981)

50. WANEBO, H.J. et al.:
Selection of the Optimum Surgical Treatment of Stage I Melanoma by Depth of Microinvasion.
Ann. Surg. 182, 302-315 (1975)

51. WEIDNER, F.:
Maligne Melanome der Haut.
Früherkennung und Differentialdiagnose.
Fortschr. Med. 98, 1315-1356 (1980)

52. WEIDNER, F. et al.:
Die Typisierung maligner Melanome der Haut.
Z. Hautkr. 56, 432-444 (1981)

53. WEIDNER, F.:
8 Year-Survival in Malignant Melanomas Related to Sex and Tumor Location.
Dermatologica 162, 51-60 (1980)

54. WEIDNER, F. und J. TONAK:
Das maligne Melanom der Haut.
perimed-Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1981

55. YARNOLD, J.R. et al.:
Malignant Melanoma:
Significance of Disease-Free Interval.
Br. J. Radiol. 53, 1068-1070 (1980)

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. med. G. PLEWIG danke ich für die mir gebotene Möglichkeit, die Einrichtungen seiner Klinik bei der Durchführung der Arbeit zu benutzen.

Herrn Prof. Dr. med. R. HAENSCH danke ich für die Überlassung des Themas sowie für seine verständnisvolle und freundliche Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiterinnen des Histologischen Labors der Hautklinik der Universität Düsseldorf danken.

L E B E N S L A U F

Am 23.8.1958 wurde ich in Riga/Lettland als Tochter des Wirtschaftsingenieurs Max Kan und seiner Ehefrau Klara Kan, Ärztin, geboren.

Bis 1973 besuchte ich die Englische Volks- und Mittelschule in Riga. 1973 verließen meine Eltern als Aussiedler mit mir die UdSSR.

1975 erlangte ich die Hochschulreife in Jerusalem/Israel.

Danach begann ich mit dem Studium der Chemie an der RWTH Aachen. Im Sommer 1978 nahm ich das Medizinstudium an der Universität Düsseldorf auf.

Am 13.9.1979 bestand ich in Düsseldorf die Ärztliche Vorprüfung, 1980 den ersten Teil und 1982 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im Oktober 1982 begann ich das Praktische Jahr an der Universität Düsseldorf.

Im November 1983 bestand ich den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606